

УДК 547.216

**АВТООКИСЛЕНИЕ АЗОСОЕДИНЕНИЙ  
И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СВЯЗАННЫХ С НИМ  
БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ \***

***B. Карножицкий***

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	239
II. Механизмы окисления под действием молекулярного кислорода . . . . .	240
III. Реакции автоокисления аминов . . . . .	241
IV. Реакции амидов с молекулярным кислородом . . . . .	248
V. Окисление иминов и енаминов . . . . .	252
VI. Автоокисление соединений с двойной связью и атомом азота в цикле . . . . .	256
VII. Окисление гидразонов . . . . .	278
VIII. Автоокисление азосоединений по ионному механизму, катализированное основаниями . . . . .	280
IX. Взаимодействие гидразинов с кислородом . . . . .	282
X. Промежуточное образование перекисей в процессе биолюминесценции . . . . .	283

**I. ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время проявляется большой интерес к роли органических перекисей в биохимических процессах. После открытия<sup>1</sup>, относящегося к органическим перекисям в радиобиологии, была опубликована работа<sup>2</sup> относительно биохимического значения перекисей липидов, которая затем легла в основу большого обзора на эту тему<sup>3</sup>. В последние годы особое внимание привлекает окисление азосоединений под действием молекулярного кислорода (в триплетном или синглетном состоянии). Появившиеся в последнее время работы относятся к сенсибилизированному фотоокислению алифатических аминов и амидов, к различным производным пирролов, имидазолов, оксазолов, изоиндоллов, а также к окислению в водной фазе производных нуклеиновых кислот, инициированному ионизирующими излучениями. Кроме многочисленных оригинальных работ, действие молекулярного кислорода на азосоединения было рассмотрено в обзоре<sup>4</sup> (143 ссылки на работы, появившиеся до 1967 г.), а случай нуклеиновых кислот — в большой статье<sup>5</sup> (70 ссылок на работы, вышедшие до 1964 г.). Все это заставило нас написать на эту тему статью<sup>132</sup>, объединив все последние и более старые работы, относящиеся к автоокислению алифатических аминов (в газовой фазе), индоллов, тетрагидрокарbazолов, дигидрооксазинов, тетрагидропиразинов и гидразонов (в жидкой фазе). Кроме того, в работах, появившихся после 1967 г. (44 публикации), было приведено подробное описание свойств образующихся перекисей и сделана попытка связать, насколько это возможно, их образование с такими биологическими процессами, как распад ферментов, образование пигментов (кинуренин, меланин), структурные изменения алкалоидов, изменения на уровне клетки. В настоящем обзоре приводится анализ результатов 30 подобных работ, осуществленных в последнее время, 7 из которых

\* Обзор написан специально для журнала «Успехи химии». Перевод с франц. Т. В. Чернышевой.

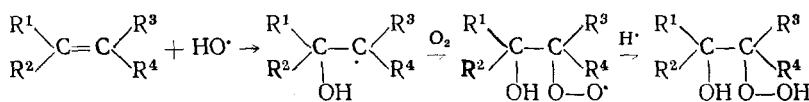
опубликованы в 1975 г. В частности, мы коснулись вопроса о промежуточном образовании перекисей при биолюминесценции.

В главе, касающейся механизмов окисления (молекулярным кислородом) мы не сочли необходимым излагать классический цепной механизм автоокисления.

## II. МЕХАНИЗМЫ ОКИСЛЕНИЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ МОЛЕКУЛЯРНОГО КИСЛОРОДА

Классический механизм окисления углеводородов под действием  $O_2$  применим к альдегидам, простым и сложным эфирам<sup>6-10</sup>.

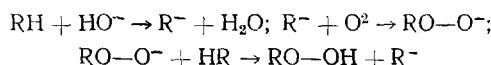
Инициирование может происходить от радикала, генерированного не субстратом; например, при наличии ионизирующего излучения автоокисление ненасыщенных соединений в водной фазе инициируется радикалами  $HO^\cdot$ , образующимися из  $H_2O$ . Оно заканчивается образованием окси-гидроперекисей по схеме:



Радикал  $H^\cdot$  также образуется из  $H_2O$ . Именно так идет реакция в случае нуклеиновых кислот.

В случае нитрилов, гидроксиламинов (кетонов и разветвленных сложных эфиров), пиразолонов окисление очень сильно ускоряется в присутствии щелочей.

Предполагают<sup>12, 13, 183</sup>, что этот тип окисления осуществляется по механизму, сходному с предыдущим, но с участием аниона  $R^-$  (а не радикалов  $R^\cdot$ ):

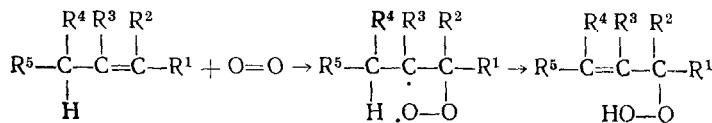


Сенсибилизированное фотоокисление происходит в присутствии света и некоторых красителей (метиленового голубого, бенгальского розового, гематопорфирина, хлорофилла). В некоторых случаях, например, в случае антраценовых углеводородов, сам субстрат играет роль сенсибилизатора. Оно может осуществляться по двум разным механизмам.

1. По первому механизму краситель, в возбужденной форме (бирациклической), играет роль дегидратирующего реагента, приводя к образованию радикала  $R^\cdot$ , который затем окисляется по классическому механизму (с вмешательством  $O_2$ , триплет  $O=O^\cdot$ ).

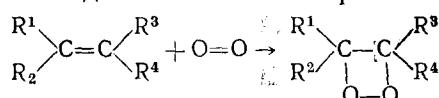
2. По второму механизму имеет место вмешательство  $O_2$  в форме синглета  $O=O$  (который образуется в некотором количестве в описанных выше условиях), обладающего способностью присоединяться по двойным этиленовым связям.

а) В случае моноолефина, имеющего атомы водорода в  $\alpha$ -положении к двойной связи, обычно происходит образование гидроперекиси по уравнению



Этим методом были получены многие непредельные гидроперекиси, например  $\alpha$ - и  $\beta$ -пинена<sup>14</sup> и карвоментена<sup>15</sup>. Следует заметить, что при наличии хотя бы одного  $\alpha$ -метиленового атома водорода при двойной связи обычно происходит образование двух изомеров перекисей.

б) В отсутствие  $\alpha$ -метиленового атома водорода может произойти присоединение  $O=O$  по двойной связи с образованием 1,2-перекиси



Эта реакция идет легче в присутствии нуклеофильных заместителей.

в) В случае системы с сопряженными двойными связями присоединение в 1,4-положение стереоспецифично и протекает только при *цис*-*цис*-конфигурации. Таким образом были получены многие эндоперекиси в результате сенсибилизированного фотоокисления соответствующих 1,3-диеновых углеводородов (например, аскаридол — исходя из  $\alpha$ -терпинена, в присутствии хлорофилла<sup>16</sup>).

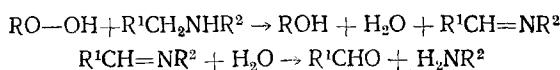
Механизм сенсибилизированного фотоокисления обсужден в статьях<sup>17–21, 181, 184</sup>. В статье<sup>21</sup> обсуждается стереоспецифичность реакции. Фотоокисление алkenов и диенов рассмотрено в<sup>22, 23</sup>.

Биологическое значение фотоокисления, сенсибилизированного различными красителями, вызывающего распад аминокислот (ароматических и гетероциклических), нуклеиновых кислот, различных протеинов, а также инактивацию вирусов и клеток многоклеточных организмов обсуждается в<sup>176</sup>.

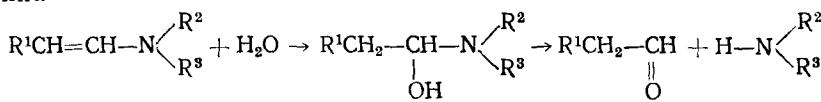
### III. РЕАКЦИИ АВТООКИСЛЕНИЯ АМИНОВ

#### 1. Реакции алифатических аминов с гидроперекисями

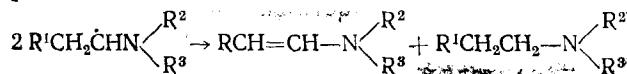
Эти реакции идут по механизму, отличному от механизма окисления аминов перокислами (заключающегося в электрофильной атаке кислорода перокислоты на атом азота амина). В случае гидроперекисей доминирующим является дегидрирование амина одновременно у атомов С и N (когда это возможно), что ведет к образованию спирта, воды и имина. Гидролиз последнего дает карбонильное соединение и дезалкилированный амин:



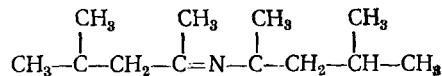
Карбонильные соединения могут конденсироваться между собой (этой реакции благоприятствует щелочная среда), с исходным амином или с дезалкилированным амином, образуя соответственно непредельные карбонильные соединения и альдимины (или кетимины). Из третичного амина образование вторичного амина и карбонильного соединения, по-видимому, происходит в результате гидролиза промежуточного имина



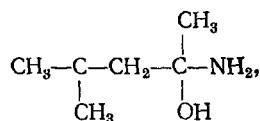
который получается, вероятно, в результате диспропорционирования радикала  $R^1CH_2\dot{C}HNR^2R^3$ :



Действие  $O_2$  при 60—100° С на 4-метил-2-пентиламин (I), 2,4,4-триметил-2-пентиламин (II), дизопропиламин (III) и три-*n*-пропиламин (IV) рассмотрено в работе<sup>3</sup>; показано, что  $(CH_3)_3COH$ ,  $H_2O$  и  $NH_3$  (или  $RNH_2$ ) образуются с хорошими выходами. В случае амина (I) выходы были 100, 82 и 60%; кроме того, был выделен



с выходом 24—40%. Первое соединение, идентифицированное с помощью ИК-спектроскопии, представляет собой аминоспирт:



последующее разложение которого на карбонильное соединение и  $NH_3$  облегчается образованием водородной связи.

В случае амина (III) выходы  $(CH_3)_3COH$ ,  $H_2O$ ,  $(CH_3)_2CHNH_2$  и ацетона составляют 85, 45, 88 и 95% соответственно. Из амина (IV) выходы трет-бутилового спирта и дипропиламина равны 80 и 32%.

Заметим, что из (II), не имеющего атомов водорода в  $\alpha$ -положении к азоту, образуется соответствующее нитропроизводное с выходом 2%, причем реакция течет очень медленно. Механизм действия гидроперекисей на амины подробно рассмотрен в<sup>24, 25</sup>. В работах<sup>26, 27</sup> обсуждается подвижность атомов водорода, связанных с атомами азота и углерода в  $\alpha$ -положении к последнему.

## 2. Автоокисление алифатических аминов в газовой фазе

Автоокисление алифатических аминов в газовой фазе рассмотрено в<sup>28—34</sup>. Исследование показало, что температура их окисления (300° С) на 200° ниже температуры пиролиза. В противоположность углеводородам, эфирам и альдегидам их окисление является самоингибирующимся, но не имеет значительного индукционного периода. Скорость окисления зависит от строения амина и сильно увеличивается с разветвлением как у атома азота, так и у атома углерода<sup>30</sup>. В табл. 1 представлены отно-

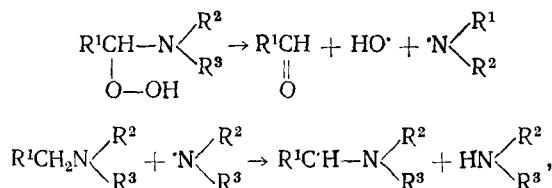
ТАБЛИЦА 1<sup>30</sup>

Первичные амины	<i>K</i>	Вторичные амины	<i>K</i>
Метиламин	1	Диметиламин	19
Этиламин	5,6	Метилэтиламин	150
Пропиламин	48	Диэтиламин	255
Бутиламин	230	Метилпропиламин	580
Изопропиламин	107	Дипропиламин	760
Изобутиламин	170		

сительные скорости окисления *K* различных аминов при 310° С; за единицу принята относительная скорость окисления  $CH_3-NH_2$ .

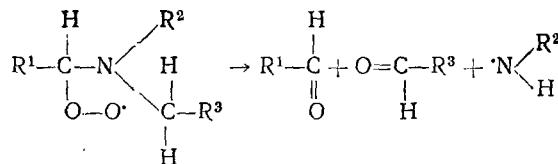
Продукты реакций состоят из карбонильных соединений и дезалкилированных аминов, образующихся, по-видимому, из промежуточных

гидроперекисей



присутствие которых было констатировано при окислении  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  при  $350^\circ\text{C}$ ; их содержание достигает максимального значения  $2 \cdot 10^{-6}$  моль/моль амина через 2 минуты, затем уменьшается и через 4 минуты спускается до нуля. В свете сказанного выше можно предполагать, что карбонильное соединение и дезалкилированный амин могут образовываться в результате разложения промежуточного аминоспирта  $\text{R}^1\text{CH}(\text{OH})\text{NR}^2\text{R}^3$ , образующегося в результате действия гидроперекиси  $\text{R}^1\text{CH}(\text{OOH})\text{NR}^2\text{R}^3$  на исходный амин. Отсутствие спиртов  $\text{ROH}$  указывает на невозможность разрыва гидроперекиси в  $\beta$ -положении.

Существует возможность прямого образования первичного амина из третичного амина по реакции<sup>33</sup>



Реакции первичных аминов  $\text{C}_1-\text{C}_9$  обсуждены также в<sup>28, 29</sup>, вторичных аминов — в<sup>31</sup>, третичных — в<sup>32-34</sup>.

### 3. Сенсибилизированное фотоокисление алифатических и алкилароматических аминов в жидкой фазе

Было показано<sup>14</sup>, что первичные амины (метил-, этил-, пропил-, изопропил-, изобутиламин), вторичные амины (диэтиламин, пирролидин, пиперидин) и третичные (триэтиламин) способны поглощать кислород и образовывать перекиси в результате фотоокисления в присутствии хлорофилла, эозина, гематопорфирина. Количество поглощенного  $\text{O}_2$  (в молях на моль амина) соответственно равно 1,2 и 2,6. С другой стороны,  $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$  в этих условиях кислорода не поглощает вследствие отсутствия атомов водорода при атоме С в  $\alpha$ -положении к N. Эти факты свидетельствуют об атаке атома углерода в  $\alpha$ -положении с образованием гидроперекиси в этом положении (как при окислении аминов в газовой фазе).

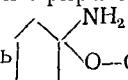
Фотоокисление первичных аминов  $\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$ , вторичных  $(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{NH}$  и третичных  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ ,  $(\text{C}_2\text{H}_7)_3\text{N}$ ,  $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_3\text{N}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , сенсибилизированное бензофеноном и красителями (метиленовым голубым, эозином, бенгальским розовым) при комнатной температуре в бензольном или метанольном растворе, явились объектом подробного исследования<sup>35</sup>. Первичные и вторичные амины оказались малоактивными, и продукты их разложения обнаружены не были. В случае третичных аминов были идентифицированы альдегиды и альдимины, образующиеся в результате конденсации альдегидов с ис-

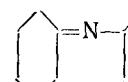
ходными аминами или аминами, являющимися продуктами реакции дезалкилирования.

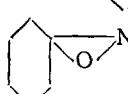
Образование альдиминов, соответствующее образованию первичных аминов при фотоокислении третичных аминов, позволяет предположить прямое образование первых из последних (согласно механизму, сходному с механизмом, имеющим место в газовой фазе). Аналогичные результаты были получены<sup>36</sup> при изучении третичных аминов  $(C_3H_7)_3N$ ,  $(C_2H_5)_3N$ ,  $C_6H_5N(CH_3)_2$  с применением в качестве сенсибилизаторов поликлических ароматических углеводородов (нафталина, перилена, антрацена, фенантрена). Эти исследования показали, что начальная стадия реакции заключается в дегидратации амина сенсибилизатором с образованием радикала  $R^{\cdot}CH_2CHNR^2R^3$ , последующее поведение которого должно быть сходно, но не идентично поведению в газовой фазе.

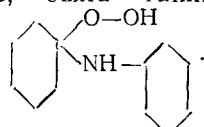
Действительно, кроме разрыва в  $\alpha$ -положении, возможен разрыв и в  $\beta$ -положении вследствие присоединения  $O_2$  (в форме синглета) по двойной связи енамина, получающегося в результате диспропорционирования радикала. В исследовании автоокисления<sup>37</sup> моно-, ди- и трибутиламинов показано, что, кроме предполагаемых продуктов (бутилиденбутиламина, масляного альдегида, пропиламина), получающихся в результате разрыва в  $\alpha$ -положении, образуются значительные количества моно- или диформамидов, свидетельствующие о разрыве в  $\beta$ -положении. В статье<sup>37</sup> обсуждается реакционный механизм, дается объяснение образованию продуктов реакций в зависимости от типа амина и растворителя (этанол, ацетон, ацетонитрил, метилметакрилат).

В некоторых случаях удалось выделить соответствующую гидроперекись. При исследовании<sup>38</sup> сенсибилизированного бензофеноном фотоокисления циклогексиламина при температурах от  $-20$  до  $+20^\circ C$  с применением эфира и смеси эфира со спиртом в качестве растворителя была

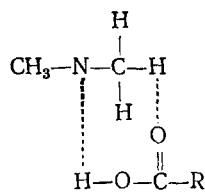
выделена гидроперекись  и некоторые продукты ее разложения:

аддукт  ·  $H_2O_2$ , циклогексилиденамин 

оксазиран  . Исходя из дициклогексиламина<sup>38</sup>; в условиях, идентичных описанным выше, была также выделена гидроперекись

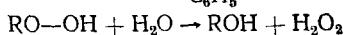
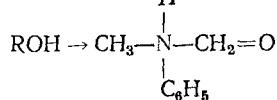
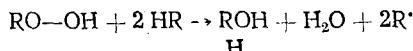
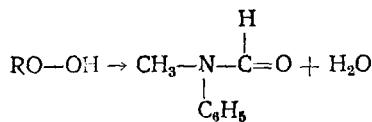


Ароматические алкиламины могут также окисляться в отсутствие сенсибилизаторов. Описано автоокисление  $N,N$ -диметиламилина (ДМА)<sup>29</sup>, особенно подробно исследованное в работе<sup>40</sup>. Автоокисление ДМА катализируется радикальными инициаторами — перекисью бензоила<sup>39</sup>, азобизобутиронитрилом<sup>40</sup> и особенно солями Со (соли Mn менее активны, а соли Ni и Cu совершенно неактивны). Карбоновые кислоты также проявляют катализическую активность, которая, по-видимому, является следствием нейтрализации амина и, отчасти, образования циклического комплекса, в котором связь С—Н в  $CH_2$  ослаблена, что благоприятствует атаке  $O_2$  по этому месту.

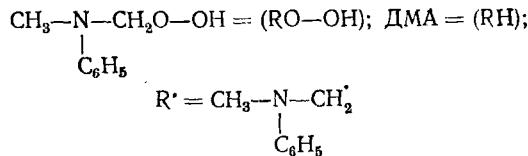


При 20° С в реакции, катализированной 0,2 мол. % (по отношению к ДМА) стеарата кобальта, с использованием в качестве растворителя смеси уксусной кислоты, уксусного ангидрида и бензола, за 90 минут поглощается 80 мол. % O<sub>2</sub>. Образовавшиеся продукты состоят из (в мол. %): перекисей — 50 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 40%, орг. перекиси 60%); HCHO — 90 (45% в свободном состоянии); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHCH<sub>3</sub> — 88. Кроме перечисленных выше соединений может образоваться также (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>—CH<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (вследствие конденсации HCHO с ДМА).

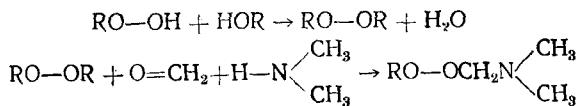
Природа полученных продуктов и их относительные количества позволяют предположить следующий механизм их образования из гидроперекиси:



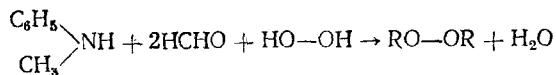
где:



Из реакционной смеси не удалось выделить гидроперекись RO—OH, но зато удалось выделить сим. диалкильную перекись RO—OR в соответствии с реакцией:



Точка плавления полученной перекиси RO—OR идентична точке плавления перекиси, полученной в результате синтеза по реакции, описанной в <sup>41</sup>:



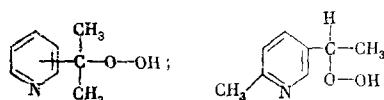
Известны также некоторые симметричные (R'R<sup>2</sup>NCH<sub>2</sub>O—O—CH<sub>2</sub>NR' R<sup>2</sup>) и асимметричные (R'R<sup>2</sup>NCH<sub>2</sub>O—OR) перекиси, которые были синтезированы соответственно действием вторичных аминов на формальдегид в присутствии H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> или RO—OH <sup>42</sup>.

Аналогичные результаты были получены с некоторыми ДМА, замещенными в бензольном ядре. Заметим, что нуклеофильные группировки увеличивают, а электрофильные — уменьшают скорость поглощения  $O_2$ <sup>39, 40</sup>. Алифатические амины, наоборот, в присутствии солей Со даже при 40°С не поглощают  $O_2$ . Все методики и полный состав продуктов реакций приведены в<sup>40</sup>.

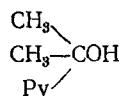
Первичные ароматические амины при комнатной температуре поглощают кислород только в сильно щелочной среде (в присутствии алкоголятов щелочных металлов). Преобладающим процессом является дегидрирование, ведущее к образованию соответствующих диазосоединений. Эта реакция может быть ингибирана производными бензола, ди-замещенными в *ортого*- и *пара*-положении;  $\alpha$ - и  $\beta$ -нафтиламины дают соответствующие феназины. Эта реакция подробно обсуждена в<sup>43</sup>.

Негидрированные или частично гидрированные гетероциклические амины тоже могут в результате автоокисления давать гидроперекиси или диалкильные перекиси.

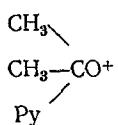
Автоокислением при 100—120°С изопропилпиридинов (2-, 3- и 4-изомеров) и 2-метил-5-этилпиридины были получены устойчивые кристаллические гидроперекиси<sup>46</sup>:



Продуктами их разложения являются спирт  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Py})\text{COH}$  и кетон



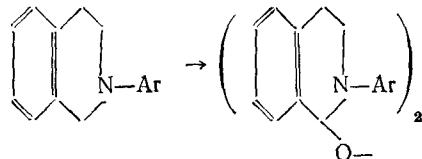
$\text{CH}_3\text{C}=\text{Py}$ . Всегда имеет место предпочтительная миграция от углерода к кислороду в катионе



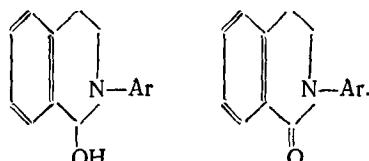
группы  $\text{CH}_3$  по отношению

к Py. Получение и разложение гидроперекисей этого типа описано в<sup>44—46</sup>.

В других случаях были получены диалкильные перекиси. Так, N-арил-тетра-гидроизохинолеины дают в результате автоокисления перекиси

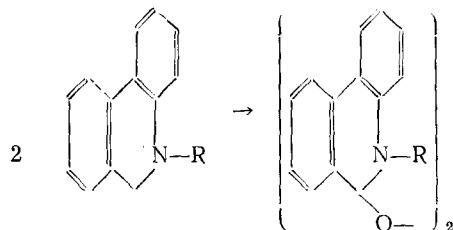


$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ , нафтил. При кипячении в  $\text{HCCl}_3$  они гомолитически расщепляются в результате разрыва кислородного мостика. Образовавшиеся таким образом радикалы диспропорционируют на гидроксильное производное и кетон:



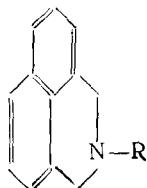
$\alpha$ -Замещенные производные этих соединений с кислородом в реакцию не вступают. Свойства перекисей и методики получения описаны в<sup>47</sup>.

Дигидрофенантридины в результате автоокисления тоже дают диалкильные перекиси

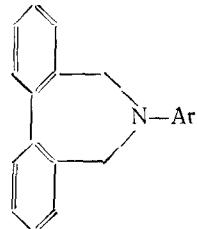


$R=CH_3, C_6H_5$  (которые при нагревании разлагаются так же, как и в предыдущем случае).

$N$ -Замещенные дигидроизохинолеины в реакцию не вступают<sup>48</sup>.



#### $N$ -Арильные дигидробензоазепины



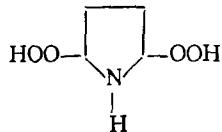
(Ar= $C_6H_5, n-CH_3C_6H_4, n-ClC_6H_4, n-CH_3OC_6H_4$ )

образуют перекиси, свойства которых описаны в<sup>49</sup>.

Заметим, что эти три типа диалкильных перекисей могут быть также синтезированы при действии  $H_2O_2$  на соответствующее  $\alpha$ -бром производное и что  $\alpha$ -аминированные гидроперекиси  $R^1R^2C(OOH)NHR$  получены действием  $H_2O_2$  на соответствующий кетимин  $R^1R^2C=NR$ <sup>50</sup>. Одновременное действие  $H_2O_2$  и  $NH_3$  на циклические кетоны дает аминоперекиси различного строения<sup>51</sup>.

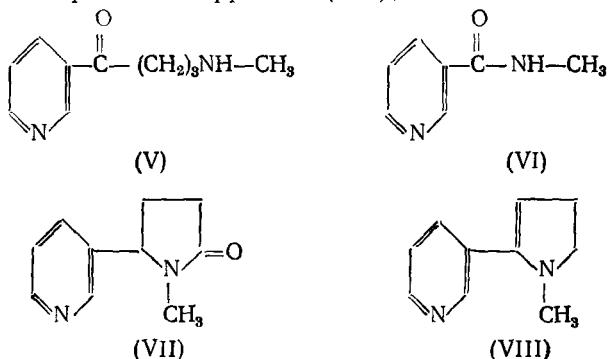
Различные пути получения перекисей из аминов и родственных им соединений недавно были описаны в статье<sup>52</sup>.

Пирролидон поглощает 2 моля  $O_2$  при комнатной температуре в результате сенсибилизированного фотоокисления, образуя дигидроперекись<sup>14</sup>

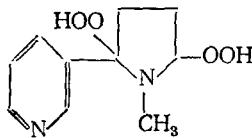


Сенсибилизированное фотоокисление никотина в водной среде при 37 и 40° исследовано в<sup>53, 54</sup>. Структурные изменения касаются, по-видимому, только пирролидинового кольца, но реакция идет дальше стадии гидро-перекиси. Действительно, происходит распад кольца, влекущий за собой распад *трет*-аминогруппы, что выражается в уменьшении pH. По-видимому, прежде всего происходит дегидратация пирролидинового кольца с последующей атакой O<sub>2</sub>, вызывающей разрыв кольца вследствие образования очень неустойчивой промежуточной 1,2-перекиси. Этим может, по-видимому, объясняться поглощение 1 моля O<sub>2</sub>, а не 2 молей, как в<sup>14</sup>. Из перекисных соединений удалось установить только присутствие H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

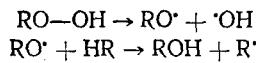
Из листьев табака, подвергнутых аэробной ферментации, были выделены метиламинопропилпиридилкетон (V), метилникотинамид (VI), кофитин (N-метилпиридил-5-пирридин) (VII), метилмлюсмин (VIII):



Природа этих соединений позволяет предположить атаку положений 2 и 5 пирролидинового кольца с образованием соответствующих моно- или дигидроперекисей



Соединение (V), видимо, получается в результате разложения моно-гидроперекиси с разрывом кольца между N и C(2); (VI) — в результате разложения дигидроперекиси с разрывом кольца между N и C(2) и между N и C(5); (VII) — в результате дегидратации гидроперекиси без разрыва кольца; (VIII) — в результате дегидратации спирта без разрыва кольца. Последний образуется в результате реакции



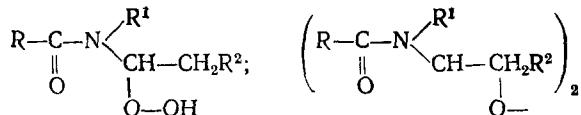
(RH — никотин).

#### IV. РЕАКЦИИ АМИДОВ С МОЛЕКУЛЯРНЫМ КИСЛОРОДОМ

## **1. Автоокисление и сенсибилизированное фотоокисление алифатических амидов**

Эти реакции на примерах алифатических амидов общей формулы

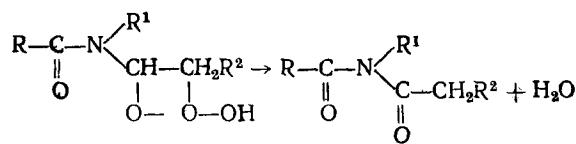
Показано, что во всех случаях имеет место атака атомов углерода в  $\alpha$ -положении к N с образованием, в зависимости от условий реакции, гидроперекиси или диалкильной перекиси:



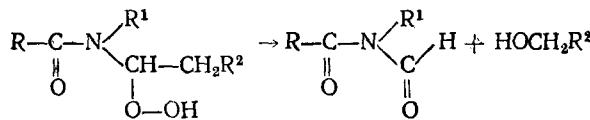
Ранее<sup>58</sup> с применением  $^{14}\text{C}$  на примере N-пентилгексанамида было доказано, что валериановый альдегид образуется из углеродной цепи, связанной с N, а капронамид — из цепи, связанной с  $\text{C}=\text{O}$ .

Образовавшиеся перекиси могут разлагаться на

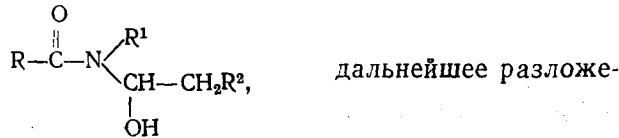
а) диациламид и воду



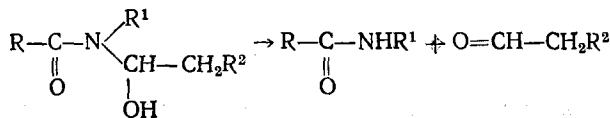
б) ацилформамид и спирт



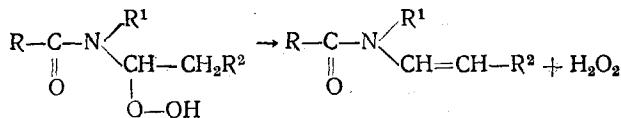
в) ациламиноспирт



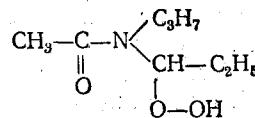
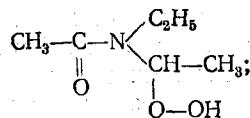
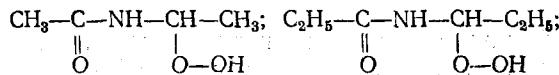
ние которого дает амид и альдегид



г) непредельный амид и перекись водорода

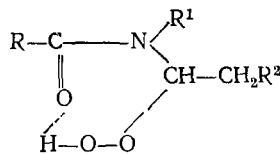


Гидроперекиси

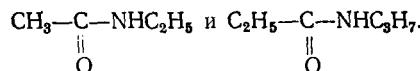


могут быть выделены в чистом виде с выходом порядка 2%. Автоокисление осуществляли при  $130^\circ$  в течение 30—60 мин. Избыток амида удаляют в высоком вакууме при комнатной температуре; сырую гидроперекись

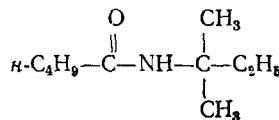
перекристаллизовывают из соответствующего растворителя. При 0° эти соединения устойчивы в течение нескольких недель. По данным ИК- и ЯМР-спектров показано, что они имеют циклическое строение:



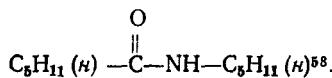
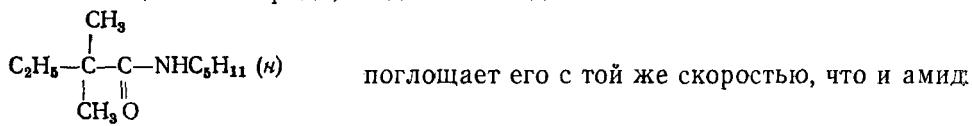
Фотоокисление при 0° ведет к образованию диалкильных перекисей, которые в чистом виде были выделены в двух случаях:



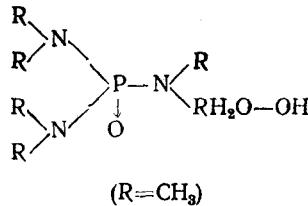
Следует отметить, что скорость окисления зависит главным образом от строения углеродной цепи у атома N, а не у C=O; окисление не происходит при наличии третичного атома С у атома N; так, в процессе фотоокисления при 50° амид



не поглощает кислорода, тогда как амид



Вполне вероятное присутствие перекиси в гидроперекиси

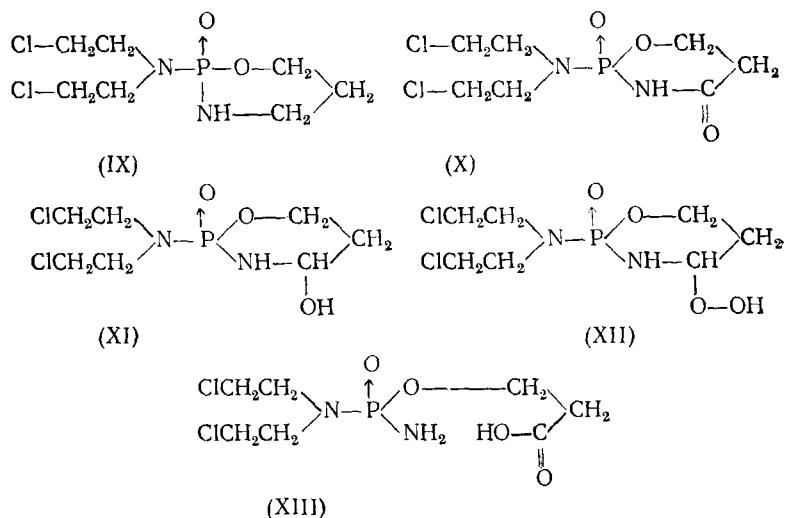


было доказано<sup>177</sup> иодометрическим и полярографическим методами при фотоокислении гексаметилфосфортиамида (НМРТ); из-за неустойчивости гидроперекись не была выделена в чистом виде. При ее термическом разложении удалось установить образование формальдегида.

Фосфорамид (IX) применяется для лечения различных типов раковых заболеваний. Превращения *in vivo* в этом соединении протекают при атоме углерода в α-положении к атому азота. Действительно, в моче животных, получающих внутривенные инъекции амида (IX), найдены<sup>178-179</sup> смешанный амид (X) и кислота с открытой цепью (XIII); однако соединения (X) и (XIII) при инъекциях оказались менее активными,

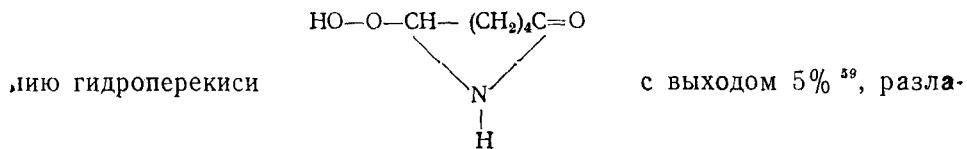
чем амид (IX), а оксисоединение (XI) и гидроперекись (XII), наоборот, оказывают сильное цитотоксическое действие *in vivo* и *in vitro*.

Вероятно, образование оксисоединений и смешанных амидов идет через промежуточное образование гидроперекиси (XII), которую удалось получить при действии реагента Фентона на оксисоединение (XI)<sup>180</sup>.



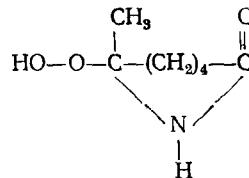
## 2. Фотоокисление лактамов и полиамидов

Фотоокисление  $\epsilon$ -капролактама ( $95^\circ$ , 48 часов) привело к образова-

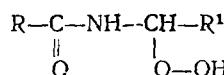


гающейся при нагревании в бензольном растворе на воду и адипинамид.

В условиях, идентичных описанным выше, в метилкапролактаме раскрывается лактамный цикл с образованием ацетилвалерианового амида; промежуточную гидроперекись выделить не удалось:

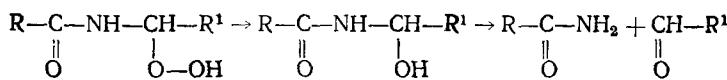


Интересно отметить, что при нагревании различных полиамидов в присутствии кислорода тоже имеет место образование гидроперекисей общей формулы:

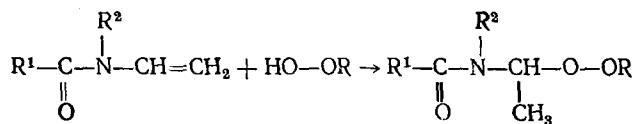


Эти гидроперекиси в зависимости от экспериментальных условий могут вызывать сшивание цепей с образованием мостиков с атомами кислорода

или без них, или деструкцию типа:

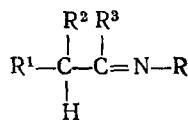


Автоокисление полиамидов обсуждается в работах<sup>60-62</sup>. Заметим, что некоторые перекиси амидов могут быть получены действием гидроперекисей на винильные производные амидов<sup>185</sup>.

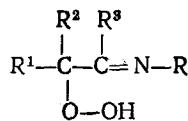


## V. ОКИСЛЕНИЕ ИМИНОВ И ЕНАМИНОВ

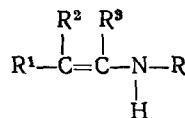
Имины общей формулы



с атомом водорода в  $\alpha$ -положении к N и в  $\beta$ -положении к двойной связи подвергаются автоокислению с превращением в соответствующие гидроперекиси:

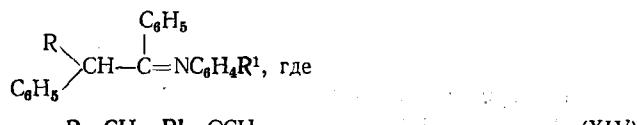


То же можно сказать и о енаминах



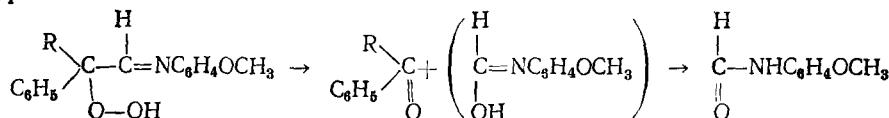
с атомом водорода, связанным с N, которые дают те же гидроперекиси после их изомеризации в соответствующие имины.

Есть еще несколько примеров, когда двойная связь и атом азота находятся вне цикла: это анилы<sup>63</sup> n-метоксианилина, метилфенилацетальдегида (XIV) и дифенилпропионового альдегида (XV) и анилы n-метиланилина и дифенилацетофенона (XVI)<sup>64</sup>.

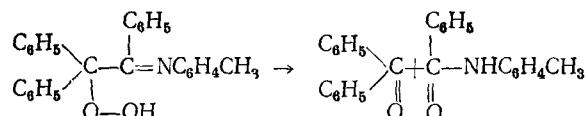


При комнатной температуре в эфире или этилацетате соединения (XIV) и (XV) быстро поглощают 1 моль O<sub>2</sub>, образуя гидроперекиси (из иодидов выделяется иод), которые полностью разлагаются на соответствую-

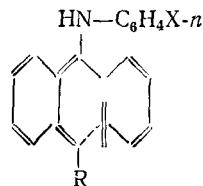
ший кетон и формилазидин ( $R = \text{CH}_3$  или  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); в случае соединения (XV) перекись полностью исчезает за 2 часа при комнатной температуре.



То же можно сказать и об аниле (XVI), из которого удалось выделить только бензофенон и *n*-метилфенилбензамид.

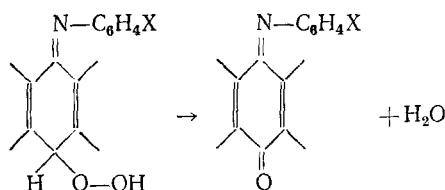


Значительный интерес представляют производные 9-аминоантрацена, отвечающие формуле



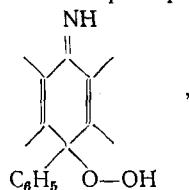
Скорость автоокисления зависит от природы заместителя X в *пара*-положении в бензольном кольце, связанном с атомом азота. Например, при комнатной температуре (в эфирном растворе) при  $R=C_6H_5$  и  $X=NO_2$  поглощения  $O_2$  не наблюдается в течение 7 дней, а при  $X=OCH_3$  или  $N(CH_3)_2$  поглощение 1 моля  $O_2$  происходит за 4 дня или за несколько часов соответственно<sup>65</sup>.

Устойчивость полученной гидроперекиси зависит не только от природы X, но и от природы R. Так, для  $R=H$  и  $X=OCH_3$  или  $N(CH_3)_2$  удалось получить только хинонимины, образующиеся в результате разложения соответствующих гидроперекисей.



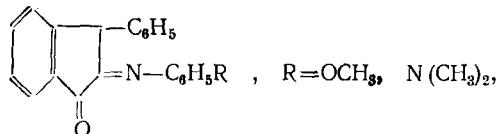
В случае  $R = C_6H_5$  были выделены соответствующие гидроперекиси, однако гидроперекись с  $X = N(CH_3)_2$  получена только в сыром виде и не была очищена из-за ее нестойкости и слабой растворимости в органических растворителях. Гидроперекись с  $X = OCH_3$  получили в чистом виде с выходом 65 %.

С выходом 35% была выделена гидроперекись<sup>66</sup>

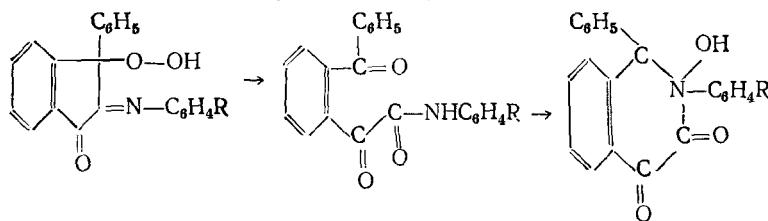


не замещенная у N; автоокисление осуществлялось в эфирном растворе при 0°. Гидроперекись полностью разлагается за несколько часов при 0° на соответствующий хинонимин и фенол. Методики получения и подробное обсуждение даны в <sup>65</sup>.

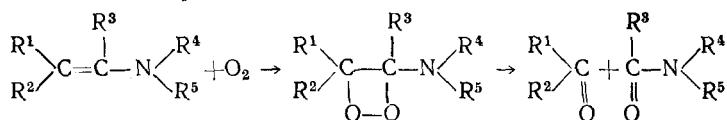
#### Автоокисление анила индандиона



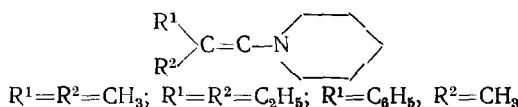
ведет к образованию соответствующего оксициклоизохинолеина <sup>67</sup>. Хотя присутствие перекиси химически установлено не было, можно все же предположить промежуточное образование очень неустойчивой гидроперекиси, разложение которой должно, по-видимому, вести к соответствующему изохинолиновому производному:



Енамины, не имеющие атома водорода, связанного с N, в некоторых случаях могут присоединять O<sub>2</sub> (в форме синглета) и давать карбонильное соединение и замещенный амид через промежуточное образование очень нестойкой 1,2-перекиси:



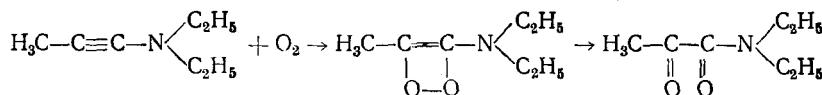
Было показано <sup>68</sup>, что сенсибилизированное фотоокисление соединения



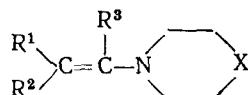
R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>

(растворитель — бензол, сенсибилизатор — гематопорфиридин) при комнатной температуре ведет к быстрому поглощению 1 моля O<sub>2</sub> с образованием кетона R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>C=O (с высоким выходом) и формилпиперидина.

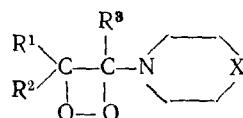
В тех же условиях N,N-диэтилпропиниламин дает амид N,N-диэтилпировиноградной кислоты



Фотосенсибилизированное окисление при комнатной температуре в случае енаминов типа



где  $X=CH_2$  или  $O$ , было рассмотрено в<sup>186</sup>. В этом случае имеет место быстрое поглощение 1,2 моля  $O_2$  с образованием промежуточного очень нестойкого 1,2-диоксэтина



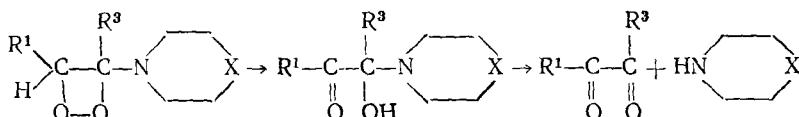
который может разлагаться вследствие разрыва связи  $C-C$  (с образо-

ванием монокетона  $R^1R^2C=O$  и амида

(с образованием  $\alpha$ -дикетона

). Последняя реакция в большей степени зависит от природы  $R^3$ . Для  $R^1=R^2=CH_3$ ,  $X=O$  степень разрыва связи  $C-N$  равна 32% при  $R^3=C_6H_5$  и падает до 0 при  $R^3=H$ .

Наличие атома водорода в  $\beta$ -положении к  $N$  ( $R^1$  или  $R^2=H$ ) благоприятствует также разрыву связи  $C-N$  в соответствии с механизмом  $\beta$ -отщепления:



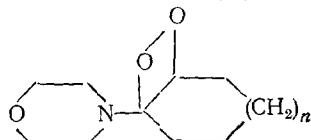
Так, при  $R^1=CH_3$ ,  $R^3=C_6H_5$  и  $X=O$  степень разрыва связи  $C-N$  увеличивается с 32 до 71% при замене  $R^2=CH_3$  на  $R^2=H$ .

Интересен случай<sup>187</sup> сенсибилизированного фотоокисления морфолиненаминов

( $n$  изменяется от 0 до 4). При  $-78^\circ$  в

диметиловом эфире были выделены (при  $n=1,2,3$ ) кристаллы промежу-

точных диоксэтанов

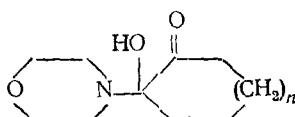


, но при комнатной темпера-

туре основными соединениями являются енамины монокетона

и дикетон

Они получаются, по-видимому, из кетоамина

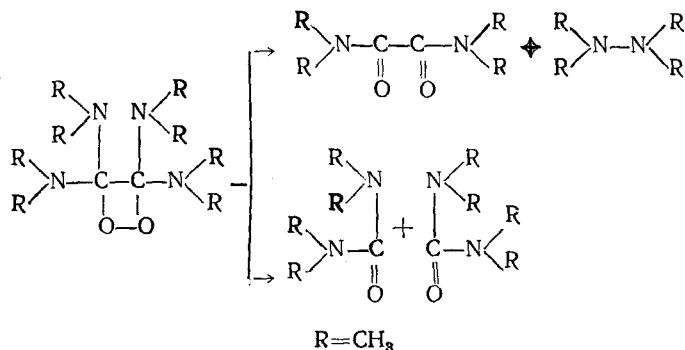


дегидрированием

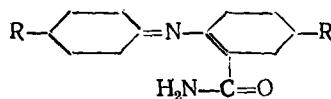
в первом случае и путем разрыва связи  $C-N$  — во втором. Кетоаминол, возможно, образуется из диоксэтана при разрыве перекисного мостика и последующем переносе водорода (механизм  $\beta$ -отщепления).

Фотоокисление при  $-78^{\circ}$  в эфире 3-морфолинохолест-2-ена приводит к образованию холестан-2,3-диона и 3-морфолинохолест-3-ен-2-она<sup>187</sup>.

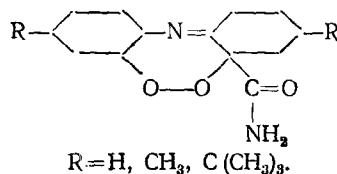
Автоокисление тетракис-диметиламинэтилена в полярных и неполярных растворителях явилось объектом исследования<sup>69</sup>. Механизм этой реакции очень сложен, зависит от природы растворителя и изучен недостаточно. Главными продуктами автоокисления (состав продуктов изменяется в зависимости от природы растворителя) являются диметилмоноимин, тетраметилюксимид и тетраметилгидразин. Они, по-видимому, получаются из очень нестойкой промежуточной перекиси



Интересный случай представляют собой сопряженные непредельные имины<sup>70</sup>, в которых атом N и одна из двойных связей находятся вне кольца и которые соответствуют формуле:



При комнатной температуре (в  $\text{HCCl}_3$ ) они быстро поглощают 1 моль  $\text{O}_2$  (реакция значительно ускоряется добавлением 0,1% нафтената Co) с образованием эндоперекисей



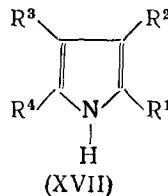
## VI. АВТООКИСЛЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ С ДВОЙНОЙ СВЯЗЬЮ И АТОМОМ АЗОТА В ЦИКЛЕ

### 1. Пирролы

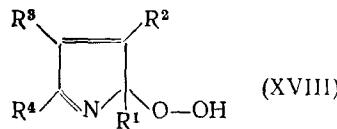
Пирроловые циклы являются важной составной частью соединений, имеющих большое биологическое значение: хлорофилла, гемоглобина, а также некоторых алкалоидов (хидрина, стахидрина). Поэтому различные способы их окисления кислородом представляют особый интерес. Последние годы им были посвящены исследования<sup>72-84</sup>, имеющие очень большое значение. При комнатной температуре несенсибилизированное автоокисление дает только смесь трудно определяемых соединений<sup>71</sup>. Скорость поглощения  $\text{O}_2$  сильно увеличивается в присутствии алкоголятов щелочных металлов. Происходит поглощение 2-х молей  $\text{O}_2$  и образо-

вание тримеров с тремя пирроловыми циклами<sup>72</sup>. Сенсибилизированное фотоокисление приводит к образованию хорошо идентифицируемых соединений, которые получаются, по-видимому, в результате изомеризации 1,4-эндоперекиси, образующейся вначале с разрывом или без разрыва пирролового кольца. Природа и соотношение продуктов зависят от строения пирролового производного и условий получения. В некоторых случаях может протекать образование гидроперекиси.

Из тетразамещенного пиррола (XVII)

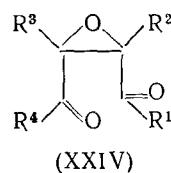
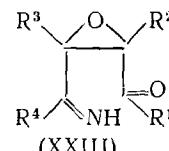
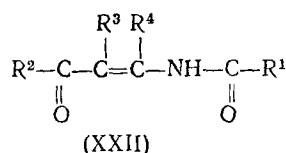
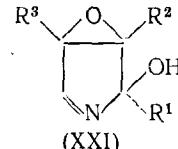
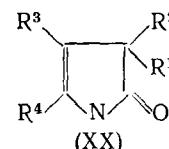
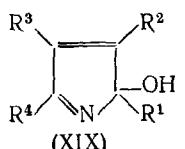


могут образоваться гидроперекись (XVIII)



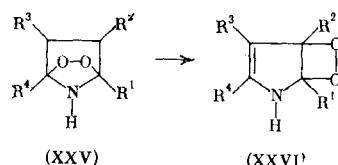
- a)  $R^1=R^2=R^3=m\text{pem-Bu}$ ,  $R^4=H$ ;
- б)  $R^1=R^2=m\text{pem-Bu}$ ,  $R^3=R^4=H$ ;
- в)  $R^1=R^2=R^3=R^4=C_6H_5$ ;
- г)  $R^1=R^4=C_6H_5$ ,  $R^2=R^3=H$ ,

а также спирт (XIX), лактам (XX), эпоксиспирт (XXI), халькон (XXII), эпоксикетоимин (XXIII) и продукт его гидролиза (XXIV):

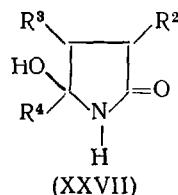


Для объяснения образования некоторых из вышенназванных соединений, получающихся вследствие разрыва связи  $C_1-C_2$ , было рассмотрено образование промежуточной 1,2-перекиси (XXVI) в результате изо-

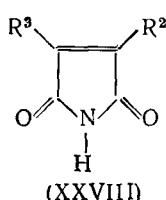
меризации 1,4-эндоперекиси (XXV)



В случае пирролов, незамещенных в положениях 1 и 4, может произойти образование оксилактама (XXVII)



в результате катализированной основанием перегруппировки эндоперекиси (XXV) и продуктов более глубокого окисления, например, производных малеинимида (XXVIII);



(в случае пирролов, незамещенных сразу в положениях 1 и 4).

Незамещенный пиррол (как и его N-метильное производное), подвергнутый фотоокислению при комнатной температуре (сенсибилизатор — эозин), дает оксилактам (XXVII)<sup>73</sup>. 2,4-Диметилпиррол при фотоокислении в бензольном растворе дает оксилактам (XXVII) ( $R^1 = R^3 = H$ ;  $R^2 = R^4 = CH_3$ ), но с группой OH в положении 2 (положение 4 блокировано). Он получается, по-видимому, при перегруппировке 1,2-пекраси (XXVI)<sup>74</sup>. Фотоокисление 2,3-диэтилпиррола в растворе  $CH_3OH$  (сенсибилизатор — бенгальский розовый) дает метоксипроизводное оксилактама (XXVII) и соответствующий малеинимид (XXVIII) с выходом порядка 35%<sup>75</sup>.

Заметим, что в некоторых случаях может происходить образование оксилактама и малеинимида в результате дезалкилирования у атома С(4). Так, фотоокисление (растворитель —  $\text{CH}_3\text{OH}$ , сенсибилизатор — бенгальский розовый) 2,3,4- trimетил- и 2,4-диметил-3-этилпирролов даёт оксилактамы (XXVII) и соответствующие малеинимиды с выходами 40 и 3% соответственно<sup>75</sup>.

Ди-*тетр*-1,4- и три-*тетр*-бутил-1,2,4-пирролы дают при сенсибилизированном фотоокислении (в  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ , сенсибилизатор — метиленовый голубой) гидроперекиси<sup>76</sup>, обладающие сильной водородной связью.

Наиболее характерным для пирролов является случай 1,2,3,4-тетрафенилпиррола, фотоокисление которого было изучено в <sup>77-79</sup>. Это соединение аналогично лофину (1,3,4-трифенилимидаизолу), который при сенсибилизированном фотоокислении дает гидроперекись, а не эндоперекись, как предполагалось сначала. Облучение 2% -ного раствора соединения

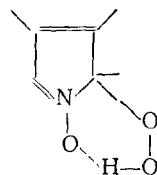
(XVII) (при  $R^1=R^2=R^3=R^4=C_6H_5$ ) при комнатной температуре или при  $-50^\circ$  в  $CS_2$ ,  $CH_3OH$ ,  $CHCl_3$ , или эфире в течение 10—15 мин в присутствии 1% сенсибилизатора (гетерокардиантрон, дифенилпериленхинон) ведет к образованию гидроперекиси с выходом 35%. Следует отметить, что эта гидроперекись, как и гидроперекись лофина, может разлагаться на исходный пиррол и  $O_2$ .

В процессе автоокисления (XVII) без растворителя при  $120-130^\circ$  или при нагревании с обратным холодильником в пропаноне, диоксане, бензоле происходит преимущественное образование 2,4-производных пиррола с выходами 66, 75 и 82% соответственно. При кипячении в  $CH_3OH$  образуются главным образом (XXI) и (XXII) с выходами 30 и 15% соответственно.

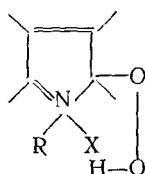
Восстановление гидроперекиси (XVIII) при комнатной температуре (раствор KI в уксусной кислоте) дает соединение (XIX) (выход — 90%). Разложение в запаянной ампуле в бензольном растворе с добавлением безводного KOH дает соединения (XX) и (XXII) с выходами 28 и 10% соответственно. Образование водородной связи между атомами H группы  $HO-O$  и N пирролового цикла облегчает разрыв связей  $CO-OH$  и  $HO-O-C$  с выделением  $O_2$ , которое протекает тем легче, чем менее ассоциирующим является растворитель. Заметим, что соединения (XXI) и (XXII) образуются в процессе сенсибилизированного фотоокисления (XVII) без предварительного выделения гидроперекиси (XVII $\nu$ ).

Сенсибилизированное фотоокисление 1,4-дифенилпиррола также дает соответствующую гидроперекись (XXVII $\nu$ ), очень нестойкую, что делает невозможным ее восстановление иодидами. Ее термическое разложение в вакууме при  $80^\circ$  приводит к образованию смелообразного остатка с неизначительным выделением  $O_2$ <sup>79</sup>.

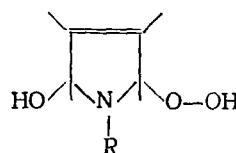
Исследовано сенсибилизированное фотоокисление 1,2,3,4-тетрафенилпирролов, замещенных у атома N группами  $OH$ <sup>80</sup>,  $C_6H_5$ <sup>81</sup>, бензоилом<sup>82</sup>,  $NH_2$ <sup>83</sup>. В случае  $R=OH$  образуется перекись нитрона,



которая при восстановлении раствором KI в уксусной кислоте превращается в соответствующий гидроксинитрон. Подобные же результаты получены при  $R=C_6H_5$ <sup>81</sup> и бензоиле<sup>82</sup>. В обоих случаях исходный продукт (1,4-эндоперекись) изомеризуется в 1,2-перекись, которая была обнаружена иодометрически в процессе фотоокисления в эфирном растворе при  $-65^\circ$ . В первом случае перекись может быть выделена в виде гидроперекисной соли, легко гидролизующейся на соединение (XIX) и  $H_2O_2$  ( $X$ -галоген,  $CH_3C_6H_4SO_3$ ).

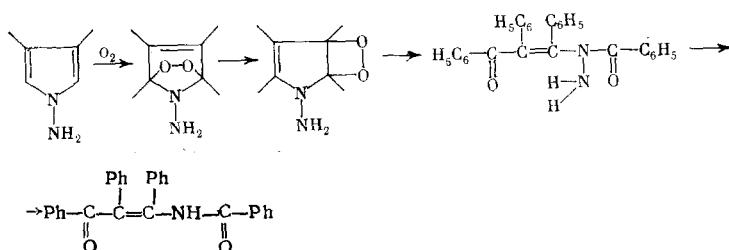


Если  $R$  — бензоил, действие указанных выше кислот ведет к гидролизу исходной гидроперекиси с образованием оксигидроперекиси



Продукты разложения этих двух перекисей подобны продуктам, получаемым из гидроперекиси тетрафенилпиррола (XVII $\sigma$ ), не замещенного у атома N. В обоих случаях в растворе HCCl<sub>3</sub> имеет место образование халькона (XXII) соответственно с группами C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO у атома N; при R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO вторым продуктом реакции является эпоксикетоимин (XXIII); при R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> происходит гидролиз этого кетимида с образованием эпоксикетона (XXIV).

В случае R=NH<sub>2</sub><sup>83</sup> даже при -60° не удалось обнаружить образования перекиси независимо от природы растворителя. Главными продуктами этого сенсибилизированного фотоокисления были бензоилтрифенилпиразол и тетрафенилпиридин. Первое соединение, по-видимому, образуется из очень нестойкой промежуточной перекиси:



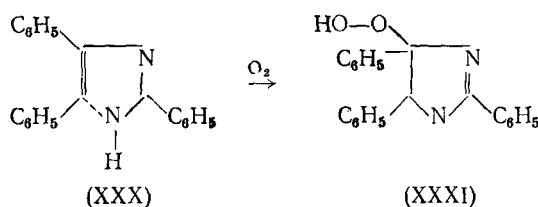
Сенсибилизированное фотоокисление N-фенилпиррола, незамещенного у атомов C, для получения оксилактама (XXVII) (R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H), необходимого при синтезе различных митомицинов, явилось объектом исследования<sup>84</sup>.

Сенсибилизированное окисление пирролов, замещенных и незамещенных у атома N, рассмотрено в<sup>85, 86</sup>.

## 2. Имидазолы

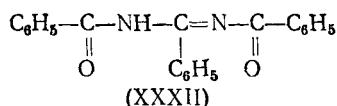
Поведение имидазолов в условиях автоокисления и сенсибилизированного фотоокисления сходно с поведением в этих условиях пирролов, за исключением того, что в одном случае образуются соединения со связью >C=C<, а в другом — со связью —N=C<.

Трифенилимида (лофин) (XXIX) дает гидроперекись



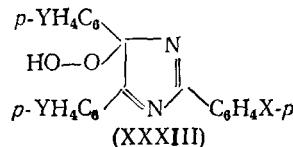
в результате несенсибилизированного (в CS<sub>2</sub>)<sup>87</sup> или сенсибилизированного (в HCCl<sub>3</sub>) фотоокисления<sup>88</sup> с выходами 20 и 68% соответственно. Гидроперекись относительно устойчива при комнатной температуре в

твердом состоянии, но очень нестойка в растворах (особенно в кислых или щелочных). При нагревании она разлагается на лофин (с выходом 50%) и  $O_2$ . Эта реакция сопровождается люминесценцией и образованием N,N-дibenзоиламидина (XXXII):



Последнее соединение образуется также в результате окисления соединения (XXX) в органических растворителях.

Некоторые гидроперекиси, производные лофина, отвечающие формуле



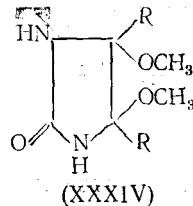
удалось получить путем фотоокисления (XXXIII) в растворе смеси  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  (95%) и  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (5%).<sup>89</sup>

Чистые гидроперекиси были получены в случае  $X = \text{H}_3\text{CO}$ ,  $Y = \text{H}$  и  $X = \text{H}_3\text{CO}$ ,  $Y = \text{H}_3\text{CO}$ ; при  $X = (\text{CH}_3)_2\text{N}$ ,  $Y = \text{H}$  и  $X = (\text{CH}_3)_2\text{N}$ ,  $Y = \text{H}_3\text{CO}$  гидроперекиси оказались очень нестабильными<sup>89</sup>. Люминесценция гидроперекисей этого типа обсуждена в<sup>89</sup>. Люминесценция, по-видимому, связана с образованием N,N-дibenзоиламидина в возбужденном состоянии.

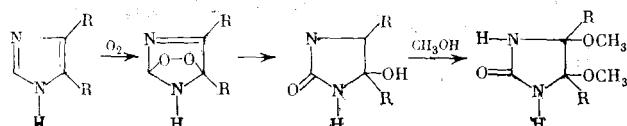
В другой работе<sup>90</sup> обсуждается люминесценция в случае, когда в трех бензольных кольцах соединения (XXXIII) заместителями являются атомы хлора (1 атом Cl в орто-, мета- или пара-положении и 2 атома Cl в 2,4- и 3,4-положениях).

Заметим, что N-фениллофин дает при сенсибилизированном фотокислении в растворе очень нестойкую перекись, обнаруживаемую иодометрически при  $-60^{\circ}$ . По-видимому, здесь образуется 1,4-эндоперекись, гидролиз которой дает гидроперекисные соли, подобные солям N-замещенных пирролов<sup>91</sup>.

Сенсибилизированное фотоокисление (в растворе  $\text{CH}_3\text{OH}$ ), незамещенного имидазола и 1,2-дифенилимидазола рассмотрено в <sup>92</sup>. Конечными продуктами реакции являются метоксимидаэлидоны (XXXIV) (выход 45%).



Их образование с участием растворителя можно представить следующим образом, исходя из образования 1,4-эндоперекиси.

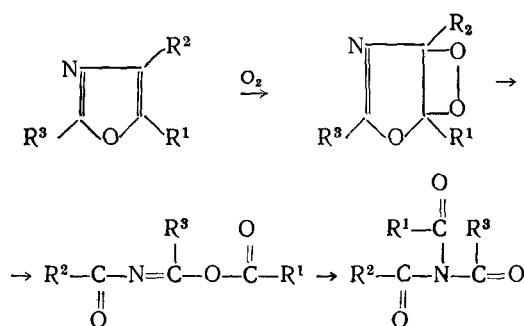


Разрушение имидазолиновых циклов гистидина при сенсибилизированном фотоокислении ферментов в водной фазе связано с уменьшением их активности. В случае инсулин-бовина<sup>93</sup> можно установить связь между степенью разрушения имидазолового цикла гистидина этого гормона и его биологической активностью. Заметим, что поглощение 2,25 моля  $O_2$  снижает содержание гистидина с 5,4 до 0,1%, тогда как в случае других аминокислот оно остается почти постоянным<sup>93</sup>.

Аналогичные явления наблюдаются с фосфоглюкомутазой<sup>94</sup> и химотрипсином<sup>95</sup>. Изменение свойств лактоглобулина<sup>96</sup> также связано с разрушением имидазолового цикла гистидина.

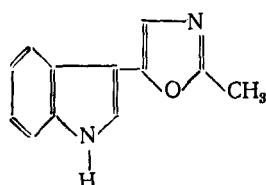
### 3. Оксазолы

Сенсибилизированное фотоокисление оксазолов ведет к образованию триамидов. При исследовании<sup>97</sup> фотоокисления 3-метил-1,2-дифенил- и 2-метил-1,4-дифенилоксазолов (комнатная температура, растворитель  $CH_3OH$ ) было показано, что в обоих случаях конечным продуктом реакции является N-ацетилбензамида. Он, по-видимому, образуется в результате перегруппировки 1,2-перекиси (которая, в свою очередь, является, видимо, продуктом изомеризации 1,4-эндоперекиси)

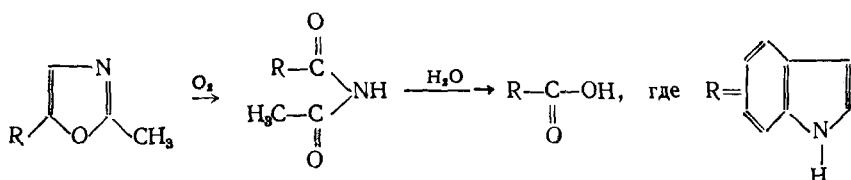


Подробно механизм этой реакции обсужден в<sup>97, 98</sup>.

Превращение в процессе сенсибилизированного фотоокисления пимпринина

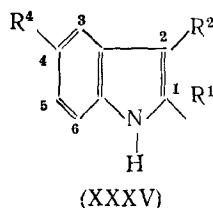


в индолкарбоновую кислоту относится к реакциям этого типа<sup>97, 99</sup>.

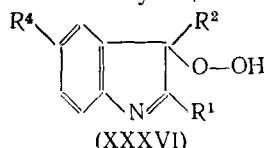


#### 4. Автоокисление индолов

Алкилииндолы (XXXV) общей формулы



при автоокислении дают соответствующие гидроперекиси (XXXVI)



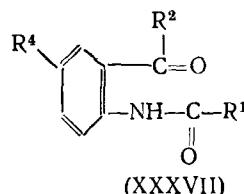
Для их образования необходимо наличие атома водорода, связанного с азотом. Природа группы  $R^2$  в пирроловом цикле (в  $\beta$ -положении к N) имеет очень большое значение; например,  $R^2 = C_6H_5$ , реакция не идет. Природа группы  $R^4$  в положении 4 в бензольном кольце (в  $\beta$ -положении к общей двойной связи) также влияет на ход реакции; реакция протекает легче при наличии нуклеофильной группы, например  $OCH_3$ .

Полученные результаты отражены в табл. 2.

ТАБЛИЦА 2  
Данные по автоокислению индолов<sup>100</sup>

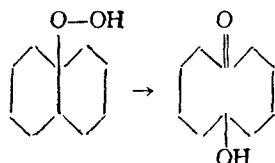
Группа			Выход гидро- перекиси, %
$R^4$	$R^1$	$R^2$	
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	25
CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	50
CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	100

Гидроперекиси индолов при кипячении с разбавленными кислотами или щелочами превращаются в амидокетоны (XXXVII)



согласно двум возможным механизмам:

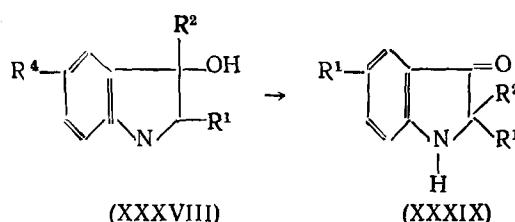
1) по механизму, описанному Криге, который заключается в превращении гидроперекиси декалина в оксициклогеканон:



Реакция проходит с гетеролитическим разрывом связи  $O-O$ , последующим разрывом связи  $C(1)-C(2)$  и миграцией  $-OH$  от  $O$  к  $C(6)$ ;

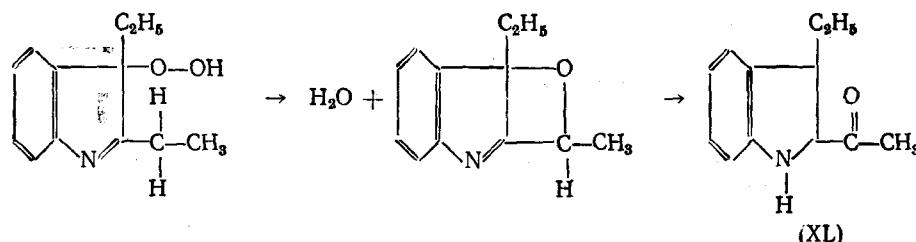
2) по механизму (имеющему место в случае гидроперекиси тетрафенилпиррола) с гетеролитическим разрывом связи  $O-H$  (в  $RO-O-H$ ), дающем  $RO-O^-$  и  $H^+$ , и присоединением аниона  $RO-O^-$  и протона  $H^+$  по двойной связи  $-N=C-$ .

При восстановлении гидросульфитами гидроперекиси превращаются в соответствующие спирты (XXXVIII), которые в щелочной среде превращаются в лактамы (XXXIX). Эта реакция аналогична реакции, происходящей в случае производных пирролов.



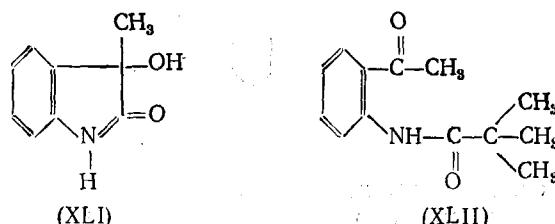
Методы получения и разложения гидроперекисей этого типа описаны в<sup>100</sup>.

Интересен случай 1,2-диэтилиндола<sup>102</sup>. Гидроперекись (XXXVI),  $R^3=H$  и  $R^1=R^2=C_2H_5$ , образующаяся в положении 2, превращается в 1-ацетил-2-этилиндол (XL)



(наличие двойной связи  $N=C$  делает подвижными атомы водорода в  $CH_2$ ). Следует отметить, что (XL) образуется из диэтилиндола при комнатной температуре в присутствии атмосферного кислорода на свету.

Более сложен случай метил-2-изопропил-1-индола<sup>103</sup>. Гидроперекись, образующаяся в положении 2, дает при разложении соединения (XLI) и (XLII).

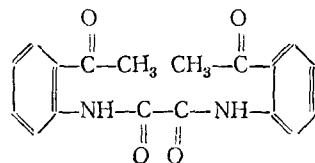


Механизм этих аномальных реакций обсужден в<sup>103-105</sup>.

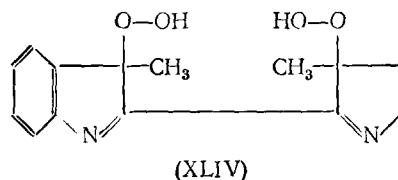
Образование 1-ацилиндолов при окислении *in vivo* производных 1,2-диалкиндолов в таких, например, алкалоидах, как дреганин<sup>106</sup>, воакафрин<sup>107</sup> и вобассин<sup>108</sup>, идет, по-видимому, по механизму, сходному с механизмом в случае 1,2-диэтилиндола.

В исследовании<sup>109</sup> рассмотрен более сложный случай индоллов (XXXV), где  $R^4=H$ ,  $R^2=CH_3$ ,  $R^1$ -метилиндолил. Сначала образуется

моногидроперекись (XXXVI), дальнейшее окисление которой (при пропускании  $O_2$  в кипящий ксилольный раствор) дает оксамид (XLIII)

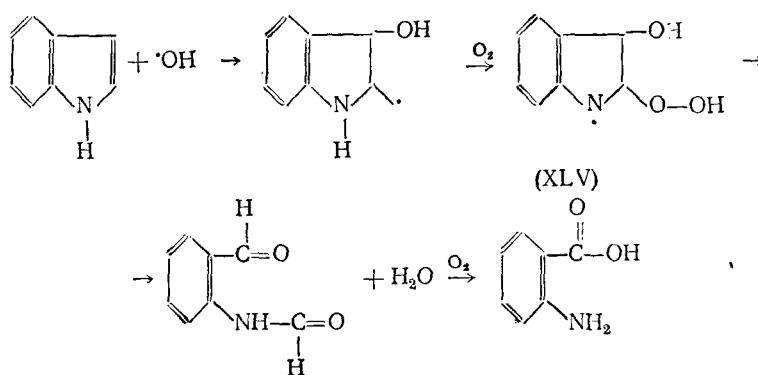


который, видимо, образуется из промежуточно образующейся дигидроперекиси (XLIV):

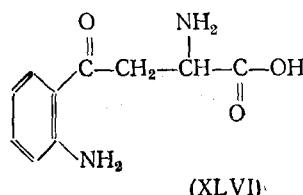


Образование гидроперекисей индолов, по-видимому, связано с биолюминесценцией некоторых морских организмов. Эта гипотеза подтверждается исследованиями, проведенными с гидроперекисями (XXXVI), где  $R^1=H$ ,  $R^2=CH_3$ ,  $R^3=CH_3$  или  $p\text{-H}_3COOC_6H_4$ <sup>110</sup>.

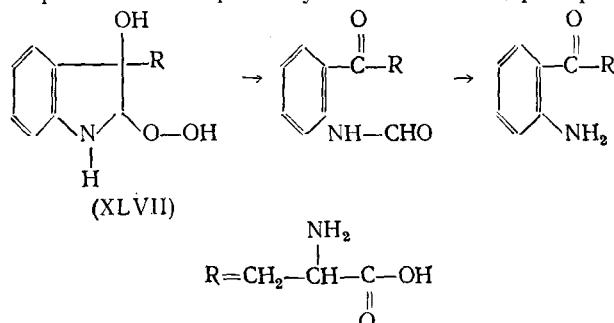
Было также исследовано<sup>111</sup> действие  $\gamma$ -излучения в присутствии и в отсутствие  $O_2$  на индол, N-метилиндол, N-метил-2-метилиндол, 1,2-диметилиндол в водном растворе. Показано, что сначала атака образовавшихся из  $H_2O$  радикалов  $\cdot OH$  направляется в положение 2 (в  $\beta$ -положение к N) пирролового цикла (что вовсе не исключает и атаки бензольного цикла), и что в зависимости от присутствия или отсутствия кислорода получаются различные продукты реакции. В частности, антракарбоновая кислота образуется из индола только в первом случае — вероятно, в результате образования промежуточной окси-гидроперекиси (XLV) по уравнению:



Образование цинуренина (XLVI)

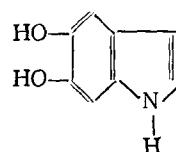


из триптофана происходит, по-видимому, по механизму, аналогичному механизму с образованием промежуточной окси-гидроперекиси (XLVII):



Это превращение удалось осуществить *in vitro* под действием рентгеновых лучей при комнатной температуре на водный раствор триптофана (концентрация  $10^{-3} M$ ) в присутствии кислорода<sup>112</sup>. Цинуренин является продуктом распада триптофана в живых клетках и в микроорганизмах и представляет собой один из факторов передачи наследственной информации<sup>113</sup>. Было показано<sup>114</sup>, что превращение триптофана в цинуренин в печени крысы происходит через промежуточное образование формилцинуренина. Различные метаболические аэробные превращения триптофана рассмотрены в<sup>102</sup>.

Роль гидроперекисей индолов в образовании меланиновых пигментов еще не выяснена до конца. Эти пигменты образуются в результате биологического окисления тирозина с промежуточным образованием 4,5-диоксииндола<sup>115</sup>

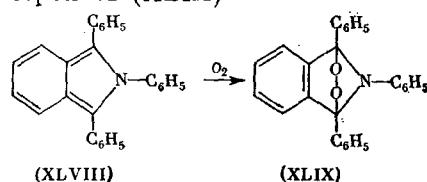


Попытки окисления в водно-щелочной среде 4,5-диоксииндола и его 1- и 2-метильных производных показали<sup>115</sup>, что во всех случаях происходит поглощение  $O_2$ , но только из 2-метильного производного образуется черный осадок; 1-метильное производное дает аморфный голубой осадок, а незамещенное производное превращается в пурпурный раствор. Можно предполагать, что окисление этих трех индольных производных проходит по разным механизмам.

### 5. Автоокисление изоиндололов

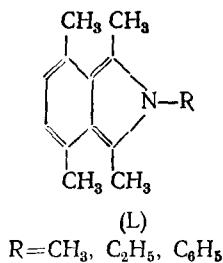
Несенсибилизированное фотоокисление изоиндололов явилось объектом нескольких исследований<sup>116-119</sup>. В случае N-замещенных изоиндололов промежуточным продуктом, по-видимому, является эндоперекись, стабильность которой и, следовательно, природа конечных продуктов, в большой степени зависит от природы 1,2-заместителей в пиррольном цикле.

В случае N-фенил-2,3-дифенилизоиндола (XLVIII) была выделена соответствующая эндоперекись (XLIX)



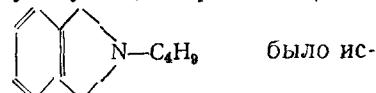
Эта эндоперекись разлагается при нагревании в кислороде до 118°; в результате кислого гидролиза происходит разрыв пирролового цикла с образованием дibenзоилбензола и анилина<sup>116</sup>.

#### Автоокисление N-алкил-1,2,4,7-тетраметилизоиндололов (L)



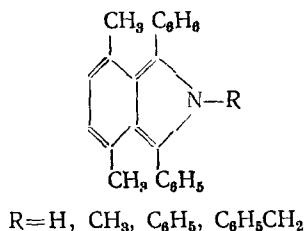
рассмотрено в<sup>117</sup>. Конечными продуктами окисления (в кипящем ТГФ) являются соответствующие фталимиды, образующиеся, как предполагают, при разложении промежуточных эндоперекисей в результате отщепления групп CH<sub>3</sub>. Происходит отрыв группы CH<sub>3</sub> от пиррольного кольца (которое, в противоположность предыдущему случаю, сохраняется).

#### Автоокисление N-бутилизоиндоленина

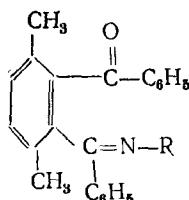


следовано в<sup>118</sup>. Показано, что первая стадия реакции заключается в дегидрировании соответствующего изоиндола и в большой степени зависит от природы растворителя. Продуктами этой реакции являются фталимидины и фталимиды. Механизм, по которому течет эта реакция, не классический; в нем предполагают участие перекисных радикалов<sup>118</sup>.

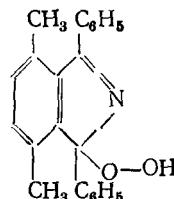
#### Автоокисление изоиндололов



(в кипящем ТГФ) рассмотрено в<sup>118</sup>. Показано, что вследствие более трудного отщепления групп C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> по сравнению с группами CH<sub>3</sub> происходит образование не фталимидов, а кетоиминов



(R может быть любым, кроме H) в результате разрыва пирролового цикла. При R=H получается гидроперекись,

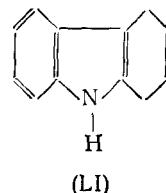


которая быстро превращается в соответствующий спирт.

### 6. Автоокисление тетрагидрокарбазолов

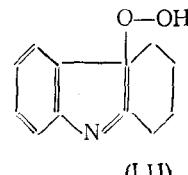
Автоокисление производных тетрагидрокарбазола было подробно изучено в работах<sup>120-127</sup>. Оно в некоторой степени сходно с автоокислением диалкилиндолов, в частности, необходимостью наличия атома водорода, непосредственно связанного с N, а также по действию заместителей в бензольном кольце. Образование в начале реакции гидроперекисей (во многих случаях выделяемых) сопровождается образованием интересных продуктов их разложения.

Незамещенный тетрагидрокарбазол (LI)



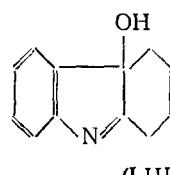
(LI)

дает в условиях, аналогичных условиям реакций диалкилиндолов, гидроперекись (LII)



(LII)

которая может быть восстановлена в спирт (LIII)

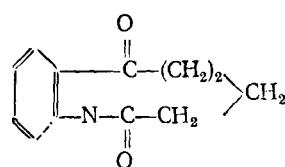


(LIII)

водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  в присутствии  $\text{NaOH}$ .

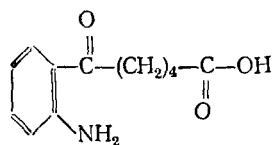
Следует отметить, что катализитическое гидрирование (LII) в присутствии Pd дает тетрагидрокарбазол (LI), а в присутствии  $\text{PtO}_2$  гидрирование идет с образованием гексагидрокарбазола.

## Образование лактама (LIV) из (LII)



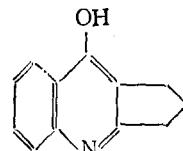
(LIV)

происходит при комнатной температуре в полярных растворителях и сильно катализируется кислотами<sup>121</sup>. Лактам под действием кислот превращается в *o*-амиnobензоилвалериановую кислоту (LV)



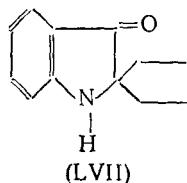
(LV)

В щелочной среде (*2N* NaOH) при комнатной температуре образуются соединения двух типов: циклопентаноксихинолеин (LVI)



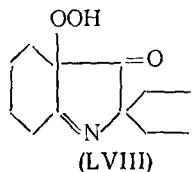
(LVI)

в результате внутренней конденсации лактама (LIV) и кетоспиррана (LVII)

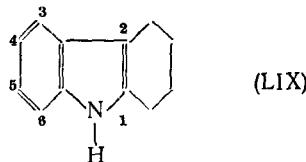


(LVII)

являющейся продуктом изомеризации гидроксильного производного. Кетоспирран в результате каталитического гидрирования превращается в соответствующее дигидропроизводное, которое при автоокислении дает гидроперекись (LVIII)<sup>120, 121</sup>:



Было исследовано автоокисление тетрагидрокарбазолов, замещенных в бензольном кольце<sup>122-124</sup>:

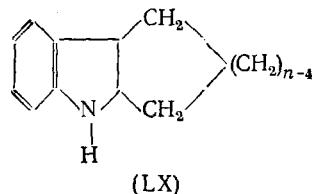


Заместитель	Положение
OCH <sub>3</sub>	4,5
Br	4
NO <sub>2</sub>	6
H <sub>2</sub> N—C—CH <sub>2</sub>	4
COOCH <sub>3</sub>	3
COOCH <sub>3</sub>	4

При одном и том же заместителе скорость автоокисления максимальна для изомера, замещенного в положении 3 и минимальна для изомера, замещенного в положении 6. Таким образом, реакция течет иначе, когда положение 6 занято группами NO<sub>2</sub> и COOCH<sub>3</sub>. Особое внимание было уделено изучению производных, замещенных группами COOCH<sub>3</sub> и COOH в положениях 3, 4, 5 и 6.

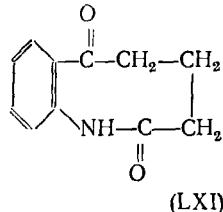
В первом случае автоокисление происходит только в органическом растворителе. Были выделены соответствующие гидроперекиси (кроме изомера 6). Во втором случае оно происходит только в водно-щелочной среде, промежуточные гидроперекиси выделить не удалось. Соответствующие оксихинолеины были получены в случае бромпроизводных 6 и 8 и карбометоксипроизводного 3.

Было изучено влияние величины гидрированного цикла в соединении (LX)



(где  $n$  — число элементов цикла) на скорость автоокисления и природу образующихся соединений<sup>125</sup>. Найдено, что скорость уменьшается с увеличением  $n$ , и ни в одном случае (кроме  $n=6$ ) не удалось выделить соответствующих гидроперекисей.

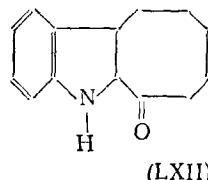
В случае пятичленного цикла соответствующий лактам (LXI)



очень легко гидролизируется в *o*-аминобензоилмасляную кислоту; соответствующий оксихинолин (LVI) выделить не удалось. В случае семи-

членного цикла оксихинолин образуется, но группа OH находится в  $\alpha$ -, а не в  $\gamma$ -положении, как в (LVI).

Интересно отметить, что в случае восьмичленного цикла атака  $O_2$  направлена на гидрированный цикл в  $\alpha$ -положении к N, при этом образуется соответствующий циклический кетон (LXII)

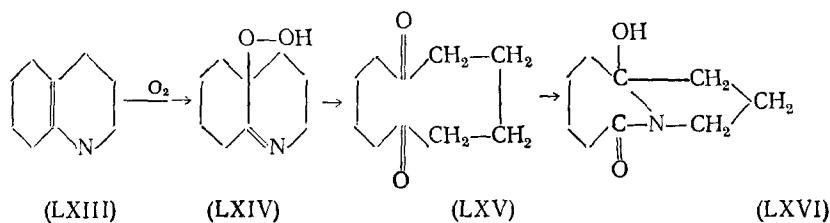


вероятно, по механизму, подобному механизму образования 1-ацетил-2-этилиндола из 2-гидроперокси-1,2-диэтилиндола.

Перегруппировки, происходящие в ряду индолов и тетрагидрокарбазолов в связи со структурными изменениями алкалоидов, относящихся к типу хинамина и цинхонамина, рассмотрены в большей статье<sup>126</sup>.

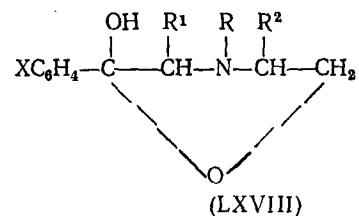
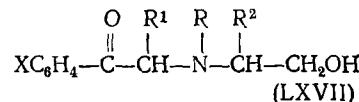
### 7. Автоокисление октагидрохинолина

Автоокисление октагидрохинолина (LXIII)<sup>127</sup> при комнатной температуре в этилацетате приводит к поглощению 0,9 моля  $O_2$ /моль с образованием (выход 87%) кристаллической гидроперекиси (LXIV), мало устойчивой при комнатной температуре, но достаточно устойчивой при  $-5^{\circ}C$ . Она преобразуется в полярных растворителях в кетокарбинол-амин (LXVI) вследствие перегруппировки промежуточного лактата (LXV)

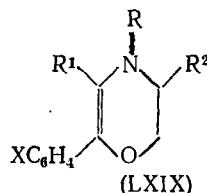


### 8. Автоокисление дигидрооксазинов

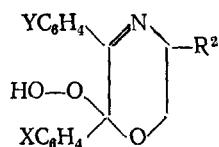
$\beta$ -Оксиэтиламинацетоны могут существовать в линейной или циклической форме. Эта таутомерия и ее зависимость от стерических и полярных факторов обсуждены в<sup>128, 129</sup>.



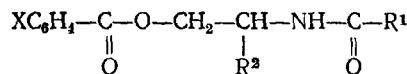
Некоторые из этих соединений проявляют себя как противомалярийные и канцеролитические средства<sup>128</sup>. Эти соединения легко отщепляют  $H_2O$ , превращаясь в дигидрооксазины<sup>129</sup>.



При  $R=H$  и  $R'$  — *пара*-замещенная фенильная группа, *p*-YC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, соединения (LXIX) под действием атмосферного O<sub>2</sub> легко образуют гидро-перекиси



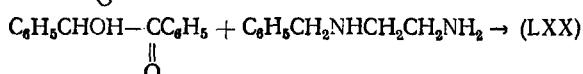
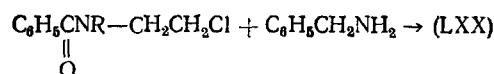
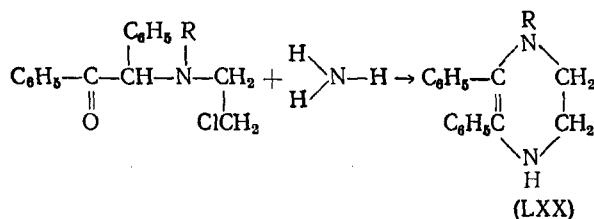
Гидроперекиси представляют собой неустойчивые соединения и быстро разлагаются при температуре, близкой к их температуре плавления. При нагревании в кислой среде они превращаются в сложные эфиры



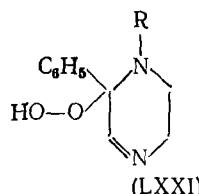
Гидроперекиси были выделены в случаях, когда  $R^1=CH_3$ ,  $X=Y=H$  или  $Cl$ ;  $R^2=C_2H_5$ ,  $X=Y=H$  или  $Cl$ ;  $R^2=C_6H_5$ ,  $X=Y=H$ ,  $Cl$  или  $CH_3O$ ;  $R^2=C_6H_5CH_2$ ,  $X=CH_3O$ ,  $Y=H$ . Когда же  $R^2=C_2H_5$ ,  $X=CH_3O$ ,  $Y=H$ ;  $R^2=C_6H_5CH_2$ ,  $X=CH_3O$ ,  $Y=H$ ,  $X=Y=Cl$ ,  $X=Y=CH_3O$ , получить их не удалось.

## 9. Получение гидроперекисей 1,2-дегидропиразинов

Попытки синтезировать 1,2-дифенил-N-алкил- (или арил-) 1,2-дегидропиперазины (в эфирном растворе при температуре 70—80°) в присутствии атмосферного  $O_2$  согласно схемам:

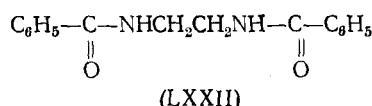


привели к образованию гидроперекисей (LXXI) <sup>130</sup>.

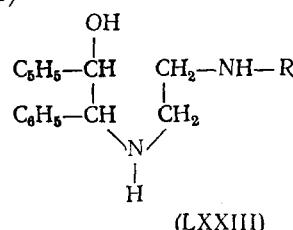


которые представляют собой кристаллические соединения, быстро разлагающиеся при температурах, близких к температурам их разложения при  $R = C_2H_5$ ,  $C_6H_5-CH_2$  и  $C_6H_5$ .

Их разложение в кислой среде 3N HCl приводит к дифенилалкил-этилендиамину



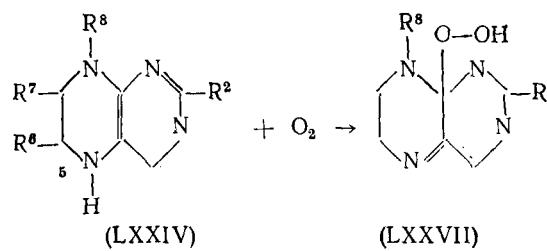
Катализическое гидрирование ведет к раскрытию цикла с образованием соединения (LXXIII)

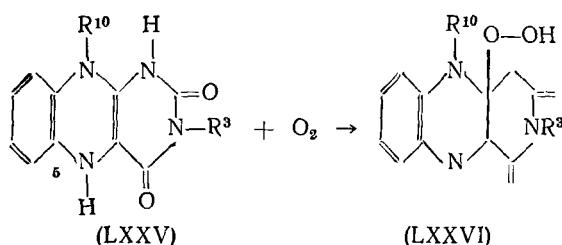


тогда как восстановление  $\text{LiAlH}_4$  дает соответствующий пиперазин. Описание эксперимента и обсуждение приведены в <sup>130</sup>.

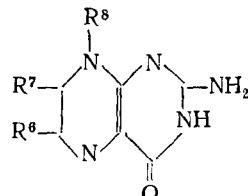
Попытки синтезировать (LXXI) с  $R=H$  действием  $H_2O_2$  на 1,2-дифенил-4,5-дигидропиразин привели к получению только продуктов ее разложения, которые кроме ожидаемого дibenзоилэтilenдиамина содержали множество соединений, природа и содержание которых изменялись в зависимости от условий эксперимента (например, в зависимости от наличия воды). Интересно отметить, что в некоторых случаях может происходить уменьшение цикла, приводящее к образованию имидазолов<sup>131</sup>.

Частично гидрированные пиразины и изоаллоксазины, как тетрагидроптеридины (LXXVI) или дигидроизоаллоксазины (LXXV), также образуют промежуточные гидроперекиси (XXVI) и (XXVII) в результате автоокисления<sup>132</sup> (их присутствие в некоторых случаях было установлено химически и полярографически). Исключение составляет случай, когда азот имеет заместитель в положении 5.





В ряду птеридина были изучены 4-окси-2-аминопроизводные



- 1)  $R^6=R^7=CH_3$  и  $R^8=H_3C$   
 2)  $R^6=R^7=CH_3$  и  $R^8=C_2H_5$  или  $CH_2-CH_2OH$ ;  
 3)  $R^6=R^7=C_6H_5$  и  $R^8=C_6H_5$

Первый случай был исследован особенно подробно. Исходное соединение в твердом состоянии устойчиво при комнатной температуре, в растворе же оно быстро поглощает  $O_2$ . Промежуточная гидроперекись вступает во взаимодействие с исходным соединением, образуя дигидропроизводное по схеме:



Тетрагидроптеридины (случаи 2 и 3) и соответствующий изоаллоксазин с R=H ведут себя аналогично. В присутствии соответствующего восстановителя H<sub>2</sub>Pter может снова дать H<sub>4</sub>Pter. Замечено, что H<sub>4</sub>Pter оказывает ускоряющее действие на окисление различных соединений, например тиолов ( $\beta$ -меркаптоэтанол, цистеин), а также более сложных соединений, например дигидроникотинамидадениннуклеотида. Этот эффект подробно рассмотрен в <sup>132</sup>.

В исследовании<sup>132</sup> обсуждается также возможное участие тетрагидроптеридина и дигидроизоаллоксазинов в биохимическом гидроксилировании.

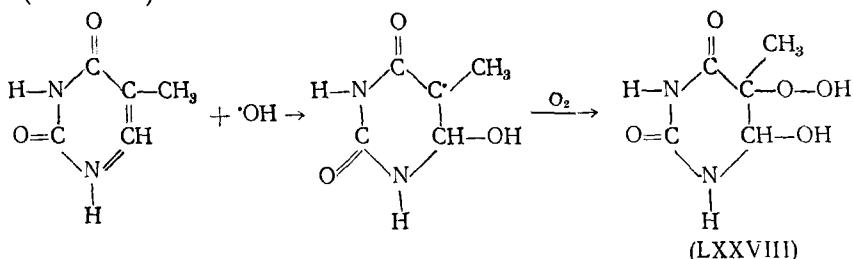
Случай 5,6,7,8-тетрагидрофолиевой кислоты и ее 5-метильного производного был недавно подвергнут повторному исследованию<sup>189</sup>. Следов органической перекиси обнаружить не удалось, но в продуктах перегонки найдена  $H_2O_2$ . Отсюда можно, по-видимому, заключить, что окисляющими радикалами — передатчиками цепи являются не  $RO-O^\cdot$ , а  $HO-O^\cdot$ , что ведет к образованию  $H_2O_2$ , а не  $RO-OH$ .

## 10. Производные нуклеиновых кислот

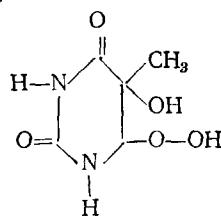
Влияние ионизирующих излучений на организм вызывает такие повреждения клеток, как аберрацию хромосом, мутации, канцерогенез, которые являются результатом изменений на молекулярном уровне. Особое влияние излучение оказывает на клеточное ядро, так как установлено, что оно в 20 раз чувствительнее к радиации, чем цитоплазма. В настоящее время принято считать, что действие ионизирующего излучения приводит в основном к образованию радикалов  $\cdot\text{OH}$ , получающихся при радиолизе водной среды. Ранее было найдено, что в процессе радиолиза атака радикалами  $\cdot\text{OH}$  на 80% направлена на пириими-

новое основание и только на 20% — на глицидиновую часть ДРНК. Пуриновые основания, по-видимому, более устойчивы к этой атаке. Изложенные выше факты говорят о том, что действие ионизирующих излучений в водной среде *in vitro* на пиримидиновые основания представляет большой интерес; с 1956 г. оно явилось объектом многочисленных исследований<sup>133—150</sup>. Большое внимание, в частности, было уделено тимину<sup>139—147</sup>.

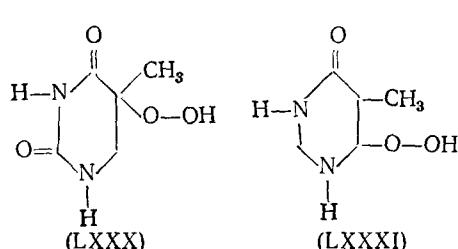
Исследования показали, что главная атака направлена на двойную связь  $C(5)=C(6)$ ; предпочтительным местом первоначальной атаки радикалами OH является положение 6, при этом образуется гидроксильный радикал, который в присутствии кислорода дает оксигидроперекись (LXXVIII).



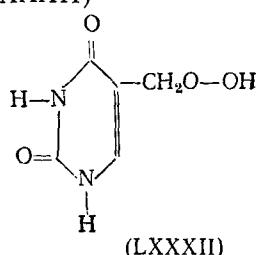
Кроме оксигидроперекиси (LXXVIII) (состоящей из смеси *цис*- и *транс*-изомеров) получаются также (LXXIX) (в результате атаки радикалами  $\cdot\text{OH}$  в положение 5)



и гидроперекиси (LXXX) и (LXXXI) в результате атаки радикалами  $\text{H}^{\cdot}$



Кроме двойной связи С(5)=С(6) может быть атакована радикалами 'ОН также группа СН<sub>3</sub> боковой цепи, что ведет к образованию первичной гидроперекиси (LXXXII)

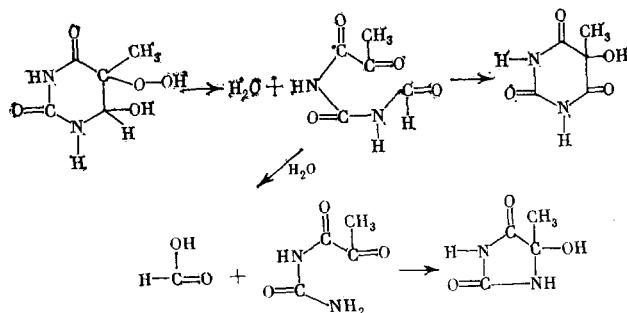


В нейтральной среде скорость этой реакции очень незначительна, но увеличивается с возрастанием щелочности вследствие ароматизации пиридинового цикла<sup>143</sup> и<sup>147</sup>.

Образование  $H_2O_2$  происходит также в результате димеризации радикалов 'OH и гидролиза окси-гидроперекиси (LXV).

Существование этих различных перекисных соединений было установлено с помощью хроматографии<sup>146</sup> и спектроскопии (масс-, ИК, УФ, ЯМР и ЭПР)<sup>144</sup>. Спектры ЯМР и особенно ЭПР позволили доказать существование промежуточных радикалов.

При температуре 12°, pH 5, дозе облучения  $9 \cdot 10^3$  рад/мин., продолжительности процесса 1 час и концентрации  $10^{-3} M$  содержание тидро-перекисей (LXXVIII), (LXXIX), (LXXX) и (LXXXI) соответственно составляло 4,0; 4,4; 2,4 и 2,1%. Гидроперекись (LXXVIII) и (LXXIX) удалось получить синтетическим путем (действием  $H_2O_2$  на соответствующий гликоль). Гидроперекись (LXXVIII) довольно устойчива, она медленно разлагается при 30°. При радиолизе тимина в водной среде в присутствии  $O_2$  образуется продукт разложения гидроперекиси (LXXVIII). Это — 5,6-дигидро-6,6-тимин, пирувилформилмочевина, метилоксигидробарбитуровая кислота, метилоксигидантонин, а также мочевина, муравьиная и пировиноградная кислоты

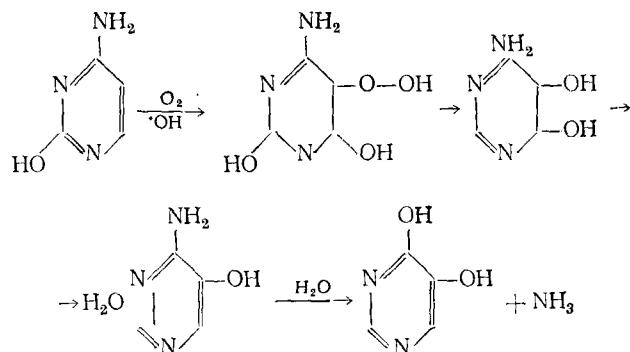


В работе<sup>145</sup> представлены результаты исследования радиолиза ( $\gamma$ -лучи  $^{60}Co$ ) водного раствора тимина (12°, pH 5, доза  $9 \cdot 10^3$  рад/мин.). В<sup>143, 144</sup> приведена кинетика образования различных соединений в зависимости от дозы облучения (от  $2 \cdot 10^2$  до  $10^6$  рад) в вышеуказанных условиях.

В аналогичных условиях урацил также дает оксигидроперекиси, поскольку группа O—OH тоже находится в положении 5 или 6, но гораздо более неустойчивую, чем в случае тимина; ее присутствие было обнаружено с помощью ЯМР<sup>148</sup>. Продукты ее разложения аналогичны продуктам разложения гидроперекиси тимина (группа CH<sub>3</sub> замещена атомом H); это — оксигидробарбитуровая кислота, оксигидантонин, глиоксилформилмочевина и продукты более глубокого окисления — аллоксан, парамановая кислота, диалуриновая кислота.

В исследовании<sup>148</sup> приведен полный перечень и методы выделения различных соединений при радиолизе урацила в водной фазе (при комнатной температуре, pH 6, концентрации  $10^{-3} M$ ,  $\gamma$ -дозе 90 рад).

Оксигидроперекись цитозина еще менее устойчива, чем оксигидроперекись урацила. Так, облучение этого основания (в условиях, сходных с предыдущими) приводит к образованию изобарбитуровой кислоты по схеме<sup>138, 149</sup>:



Из изобарбитуровой кислоты образуются продукты более глубокого окисления: аллоксан, диалуриновая и парабановая кислоты<sup>150</sup>.

Пиримидиновые нуклеозиды и нуклеотиды также образуют перекиси в условиях, сходных с условиями образования соответствующих оснований<sup>153</sup>. Атака радикалов ·OH направлена главным образом в положение 6 двойной связи 5,6-пиримидинового цикла, а не на связь азотсодержащее основание — моносахарид или моносахарид — фосфорная кислота<sup>154</sup>.

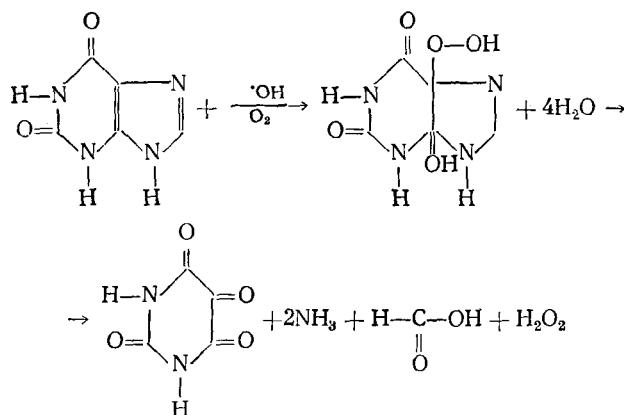
Радиолиз тимицина исследован при 16°, pH 6 и дозе облучения 8·10<sup>3</sup> рад<sup>152, 199</sup>. Наличие молекулярной асимметрии на уровне глицидиновой части свидетельствует о диастереозимерии, приводящей к образованию двух форм *цис*- и двух форм *транс*-гидроперокси-5-окси-6-дигидро-5,6-тимицина. Эти оксигидроперекиси обладают свойствами, аналогичными свойствам оксигидроперекиси тимицина. В частности, они легко гидролизируются в соответствующие гликоли (с сохранением конфигурации), являющиеся главными продуктами реакции.

Наличие глицидиновой части сообщает большую устойчивость пиримидиновому циклу к разрыву связи C(5)=C(6). Действительно, обнаружить рибофуринилоксиметилбарбитуровую кислоту, получающуюся в результате перегруппировки рибофуриллипирувилформилмочевины, не удалось<sup>152</sup>.

Образование органических перекисей и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> было также установлено при облучении водного раствора ДРНК (22°, концентрация 10<sup>-3</sup> M, доза 7·10<sup>3</sup> рад)<sup>153</sup>. Кинетические кривые разложения этих перекисей при 52, 62, 72 и 79° свидетельствуют о существовании двух различных перекисных соединений<sup>153</sup>, которые, по всей вероятности, являются оксигидроперекисями нуклеотидов тимицина и цитозина. Эти гидроперекиси, по-видимому, играют важную роль в развитии последствий облучения организмов вследствие их дальнейшего разложения на продукты, рассмотренные выше<sup>153</sup>.

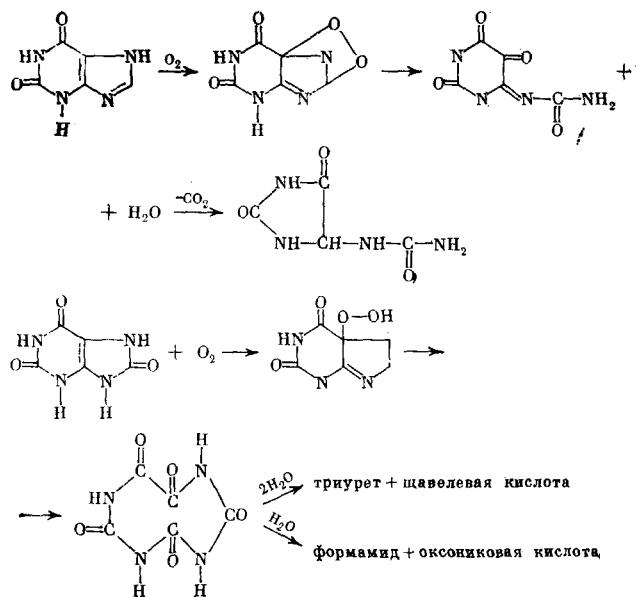
Следует отметить, что происходит образование только пиримидиновых соединений. Действительно, даже следов перекиси не удалось обнаружить при облучении водного раствора гуанина и аденина, а также их нуклеозидов и нуклеотидов<sup>152</sup>.

Однако пуриновые основания могут подвергаться окислительной деструкции под действием γ-облучения в водном растворе с разрывом имидазольного цикла. Так, ксантины превращаются в аллоксан, муравьиную кислоту, NH<sub>3</sub> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Предпочтительным местом атаки радикалами ·OH, по-видимому, является двойная связь C(4)=C(5). Для объяснения образования упомянутых выше соединений<sup>155</sup> было постулировано образование очень неустойчивых оксигидроперекисей:



Кроме того, пуриновые основания (в противоположность пиридиновым основаниям) разлагаются при комнатной температуре при сенсибилизированном фотоокислении. Например, в водно-щелочном растворе на свету с добавкой красителей они поглощают около 1 моля  $\text{O}_2$  с образованием различных продуктов разложения, состоящих из аллантоина в случае ксантина и содержащих триурет в случае мочевой кислоты.

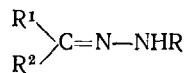
Для объяснения образования этих соединений сделано предположение о промежуточном образовании очень неустойчивых эндоперекиси (в случае ксантина) и гидроперекиси (в случае мочевой кислоты):



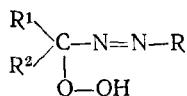
В работах<sup>156, 157</sup> приведены обсуждение образования и описание всех соединений, образующихся в соответствии с условиями проведения опытов.

## VII. ОКИСЛЕНИЕ ГИДРАЗОНОВ

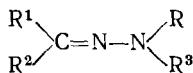
Гидразоны, отвечающие общей формуле



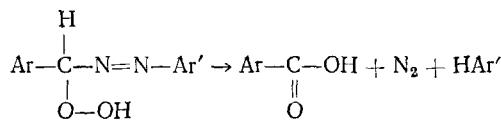
при автоокислении при комнатной температуре в органическом растворителе дают гидроперекиси:



Дизамещенные у атома N гидразоны не окисляются в этих условиях.

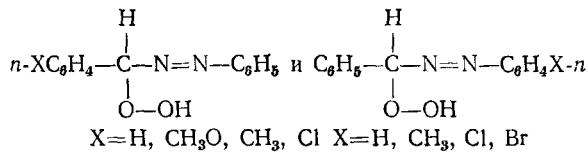


Гидроперекиси гидразонов — кристаллические соединения желтого цвета, взрывающиеся в сухом состоянии, более или менее устойчивые в растворе, растворимые в спирте и эфире, слабо растворимые в петролейном эфире. Они разлагаются на карбоновую кислоту, углеводород и азот

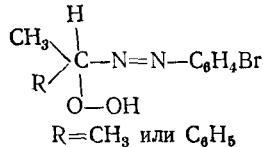


и дают при восстановлении (KI в  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) соответствующие гидросильные производные, которые перегруппировываются в ацилгидразины.

Исследованы также гидроперекиси типа

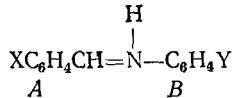


Кроме упомянутых выше гидроперекисей существуют две гидроперекиси:



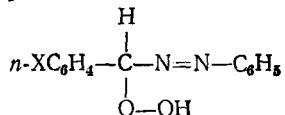
Гидроперекиси гидразонов впервые были получены авторами работы <sup>158</sup>, структура их была установлена в работах <sup>159, 160</sup>.

У гидразона, соответствующего общей формуле



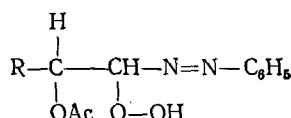
любое замещение в ядре A уменьшает скорость автоокисления; автоокисление ускоряется в присутствии нуклеофильных заместителей и замедляется в присутствии электрофильных заместителей в ядре B <sup>159</sup>.

Стабильность гидроперекисей

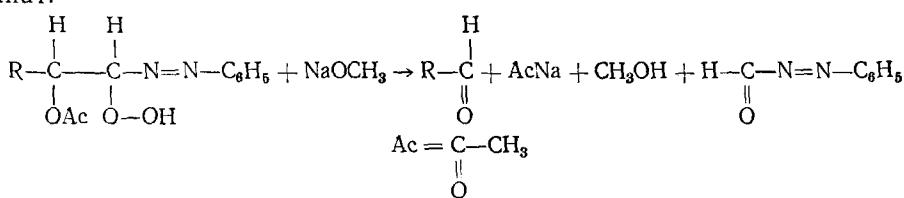


увеличивается при наличии нуклеофильных заместителей и уменьшается при наличии электрофильных заместителей. Например, в случае  $X=CH_3O$  гидроперекись разлагается очень медленно при комнатной температуре и может храниться в течение нескольких недель при  $0^\circ$ , а в случае  $X=Cl$  она разлагается уже во время кристаллизации<sup>161</sup>.

Интересные результаты были получены в случае гидразонов, производных моносахаридов<sup>162</sup>. Так, пропускание тока  $O_2$  в бензольный раствор фенилгидразона пентаацилгалактозы дает гидроперекись



которая под действием метилата натрия в метанольном растворе разлагается при комнатной температуре на ликсозу и N-фенилдиминиформиат.



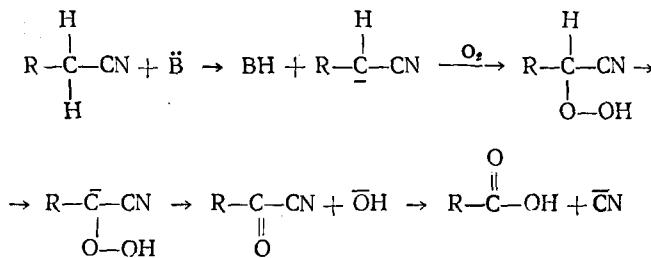
Подобным же образом из рамнозы образуется дезоксиарabinоза.

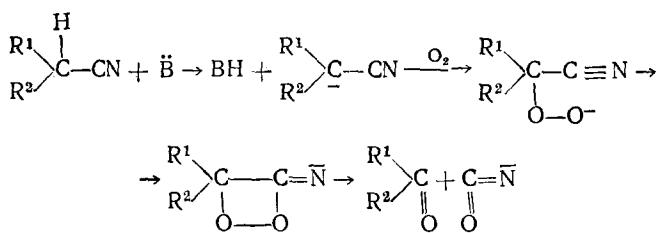
Таким образом, этот метод мог бы явиться общим методом синтеза моносахаридов с  $C_{n-1}$ , исходя из моносахарида с  $C_n$ .

### VIII. АВТООКИСЛЕНИЕ АЗОТИСТЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПО ИОННОМУ МЕХАНИЗМУ, КАТАЛИЗИРОВАННОЕ ОСНОВАНИЯМИ

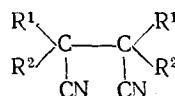
**Нитрилы.** Автоокисление ряда моно- и дизамещенных нитрилов, фенил-, дифенил-, фенилциклогексилацетонитрилов было рассмотрено в<sup>163, 164</sup>. Было установлено, что при комнатной температуре даже в таких растворителях, как пиридин, не происходит поглощения  $O_2$ , но оно быстро начинается после добавления сильного основания (метилата натрия, гидроокиси бензилtrimетиламмония), достигая максимального значения 0,7–0,8 моля  $O_2$  в течение нескольких часов. В случае дизамещенных нитрилов происходит образование кетонов и цианатов, в случае монозамещенных нитрилов — бензойной и цианистоводородной кислот (в виде щелочных солей). Выход бензофенона, исходя из дифенилацетонитрила, 65%.

Предложен<sup>164</sup> следующий механизм реакции:

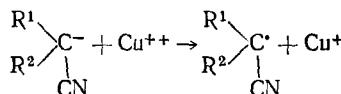




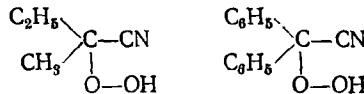
В присутствии ионов Cu (1—2 мол.%) наряду с ускорением поглощения O<sub>2</sub> происходит образование динитрилов



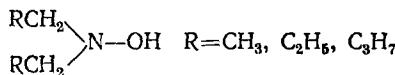
которые, по-видимому, являются результатом димеризации радикалов, образовавшихся по схеме:



При проведении окисления при —40 и —75° с добавкой (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COK в растворе CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, исходя из соответствующих нитрилов, удалось получить чистые гидроперекиси с выходом 67%.

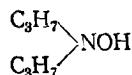


**Гидроксиламины.** При исследовании автоокисления симметричных дизамещенных алифатических гидроксиламинов (в форме оксалатов)<sup>165, 166</sup>



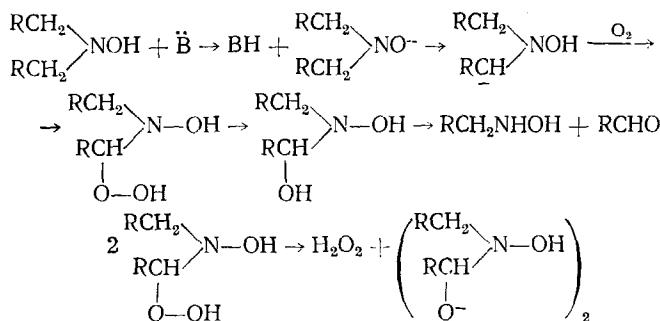
было найдено, что щелочи оказывают сильное ускоряющее действие на поглощение O<sub>2</sub>. Ионы Mn<sup>++</sup> и особенно Cu<sup>++</sup> сильно ускоряют поглощение O<sub>2</sub>.

В процессе автоокисления образуются монозамещенный гидроксиламин (RCH<sub>2</sub>NHOH), альдегиды RCHO, перекисные соединения. Содержание перекисей проходит через максимум, затем уменьшается, не достигая нулевого значения. В случае



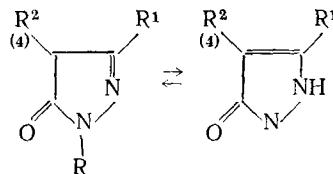
полярографическим методом доказано образование H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и органической перекиси<sup>166</sup>. Однако последнюю в чистом состоянии выделить не удалось.

Возможен следующий механизм реакции, протекающий с образованием гидроперокси, диалкильной перекиси и  $H_2O_2$



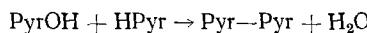
Ускоряющая роль ионов металлов объясняется, по-видимому, как и в случае нитрилов, превращением анионов в радикалы.

**Пиразолоны.** Пиразолоны, существующие в двух таутомерных формах

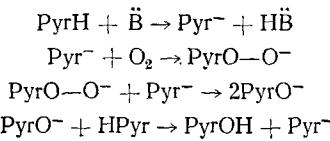


в присутствии атмосферного кислорода дают соответствующие димеры, связанные через атомы углерода в положениях 4. Исследование автоокисления пиразолонов с  $R=C_6H_5$ ,  $R^1=CH_3$ ,  $R^2$  — варьирует, показало, что в щелочной среде имеет место поглощение 1 моля  $O_2$ <sup>167</sup>.

Первичными продуктами автоокисления, по-видимому, являются пиразолоны, гидроксилированные в положение 4, которые, вступая в реакцию с исходными пиразолонами, дают димеры<sup>167</sup>.



Автоокисление протекает с образованием промежуточных пиразоловых анионов следующим образом:



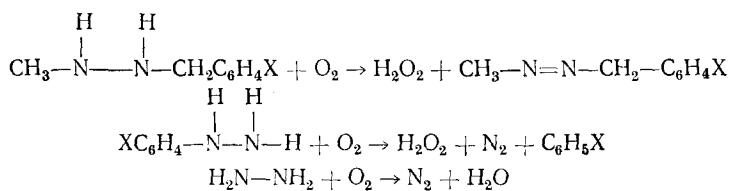
Этот механизм с небольшими изменениями в зависимости от природы щелочного реагента подробно обсужден в<sup>167</sup>.

В работе<sup>168</sup> рассмотрен случай автоокисления 1-(метилпиперидил)-3,4-диалкил-5-пиразолонов, обладающих интересными фармакологическими свойствами. Работа<sup>169</sup> посвящена пиразолидин-3,5-дионам.

#### IX. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГИДРАЗИНОВ С КИСЛОРОДОМ

Гидразины, обладающие по крайней мере одним атомом водорода, связанным с каждым атомом азота, автоокисляются при комнатной температуре (в виде солей в водном растворе) с разрывом связей N—H и образованием  $H_2O_2$  и диазосоединения. Последнее может разлагаться

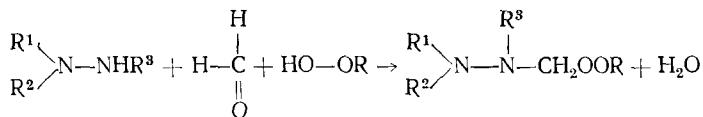
на N<sub>2</sub> и углеводород. В случае N-метил-N'-бензилгидразинов<sup>170</sup>, N-арилгидразинов<sup>171</sup> и незамещенного гидразина<sup>172</sup> скорость реакции, протекающей при комнатной температуре, соответствует следующим уравнениям:



Реакция очень сильно катализируется ионами Cu<sup>++</sup>.

В присутствии O<sub>2</sub> гидразины оказывают цитотоксическое действие вследствие возможного образования радикалов HO<sup>·</sup> (образующихся при реакции между H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и исходным гидразином), которые разрушают структуру нуклеиновых кислот в результате присоединения по двойной связи C(5)=C(6) пиримидиновых оснований. Заметим, что N-метил-N-n-изопропилкарбамилбензилгидразин присутствует в крови и моче и, по-видимому, способен окисляться *in vivo*, оказывая цитотоксическое действие<sup>170, 173-175</sup>.

Несмотря на отсутствие гидроперекисей в продуктах автоокисления гидразинов удалось получить несколько перекисей (производных этих соединений) действием RO—OH на гидразины в присутствии формальдегида<sup>191</sup>:



Заметим, что в некоторых случаях, заменяя RO—OH на H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, можно получить гидроперекиси.

#### X. ПРОМЕЖУТОЧНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ПЕРЕКИСЕЙ В ПРОЦЕССЕ БИОЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ

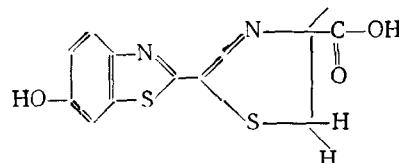
Поскольку многие субстраты, проявляющие биолюминесценцию, содержат азот, мы сочли полезным кратко рассмотреть промежуточное образование перекисей в момент проявления биолюминесценции.

Люминесцирующие организмы часто встречаются в животном мире, особенно в морской фауне. Из позвоночных люминесцируют только рыбы, а из растений только грибы. Люминесценция свойственна также некоторым бактериям. Однако до настоящего времени было исследовано только небольшое число из многих тысяч существующих видов организмов, что объясняется трудностью их сборов и очень небольшим содержанием активного соединения (несколько мг на несколько десятков тысяч особей).

Для всех реакций, связанных с проявлением биолюминесценции, необходим кислород или заранее образованная перекись. В присутствии фермента луциферазы происходит окисление субстрата, названного луциферином. В последнее десятилетие биолюминесценция явилась объектом серьезных исследований и разработок<sup>195-200</sup>.

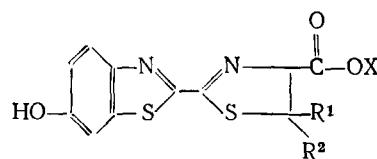
**Луциолы.** Особое внимание было уделено исследованию луциола северо-американского *Photinus pyralis*, который испускает яркий желтый свет. Луциферин из *Photinus pyralis* был выделен в чистом виде и идентифицирован с помощью элементного анализа и ИК-спектроско-

пии<sup>201</sup>, а также идентификацией продуктов его разложения<sup>202</sup>. Это — производное бензотиазола, соответствующее формуле



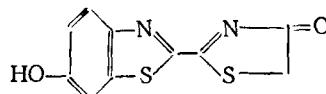
Оно было также синтезировано действием 2-циан-4-окси-бензтиазола на цистеин<sup>202</sup>. Была также выделена и соответствующая луцифераза. Ее молекулярная масса 100 000, изоэлектрическая точка 6,2—6,3<sup>203</sup>.

Осуществлен также синтез многочисленных производных луциферины, соответствующих общей формуле<sup>215</sup>:

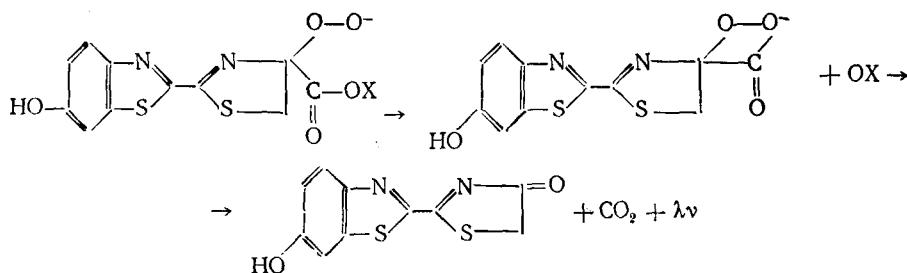


$X = C_6H_5$  или аденил;  $R^1 = R^2 = CH_3$  или  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ . Случай дизамещенного производного ( $R^1 = R^2 = CH_3$ ) особенно интересен вследствие невозможности протекания реакций разложения через дегидролуциферин (легко образующийся при  $R^1 = R^2 = H$ ). Биолюминесценция возникает в результате ферментативного окисления аденилатов луциферила, который образуется за счет действия луцифера на аденоизонтрифосфорную кислоту в присутствии луциферазы и ионов  $Mg^{++}$ .

Светоиспускающим соединением является лактам



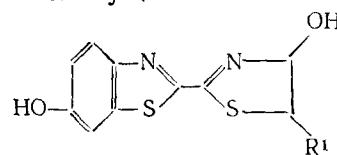
(в возбужденном состоянии), который, по-видимому, образуется через очень неустойчивый диоксэтан.



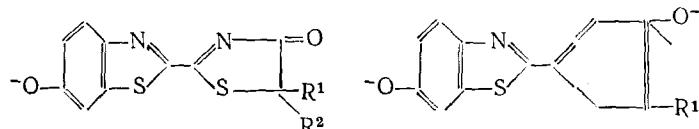
Действительно, в процессе биолюминесценции происходит поглощение 1 моля  $O_2$ /моль и выделение 1 моля  $CO_2$ /моль.

Этот лактам удалось идентифицировать и выделить (в форме диацетата), исходя из экстрактов светлячков<sup>204</sup>. Кроме того, спектр хемилюминесценции луциферины идентичен спектру флуоресценции этого лактама, полученного синтетическим путем<sup>204</sup> конденсацией выше-

упомянутого нитрила с этилтиогликолятом. Подобные лактамы были получены также из различных замещенных производных люцифера <sup>205</sup>. Хемилюминесценция этих лактамов изменяется в зависимости от pH в связи с возможностью их существования в енольной форме

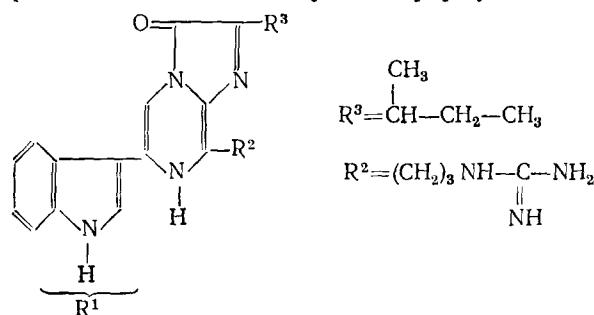


которая может привести к образованию в щелочной среде моно- или дианиона

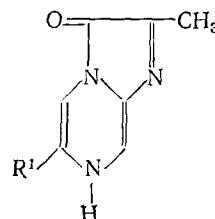


Когда у дизамещенного производного  $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$ , возможно существование толькоmonoаниона.

Биолюминесценция *Cypridina hilgendorfi*. Это ракообразное обитает в Японском море и у берегов острова Ямайка. Когда содержимое двух желез, содержащих соответственно люциферин и люциферазу, опускают в насыщенную воздухом воду, наблюдается голубое свечение. Люциферин этого ракообразного был идентифицирован <sup>206</sup> как индолопиразиновое производное, соответствующее формуле:

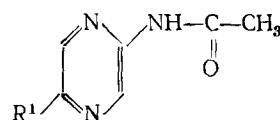


Были также синтезированы более простые модельные соединения

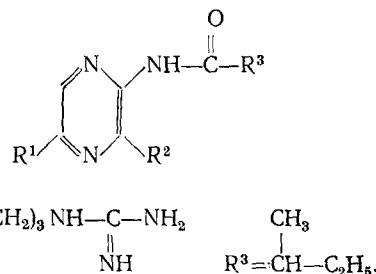


$R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$  <sup>209</sup> или  $\beta$ -индолил <sup>210</sup>.

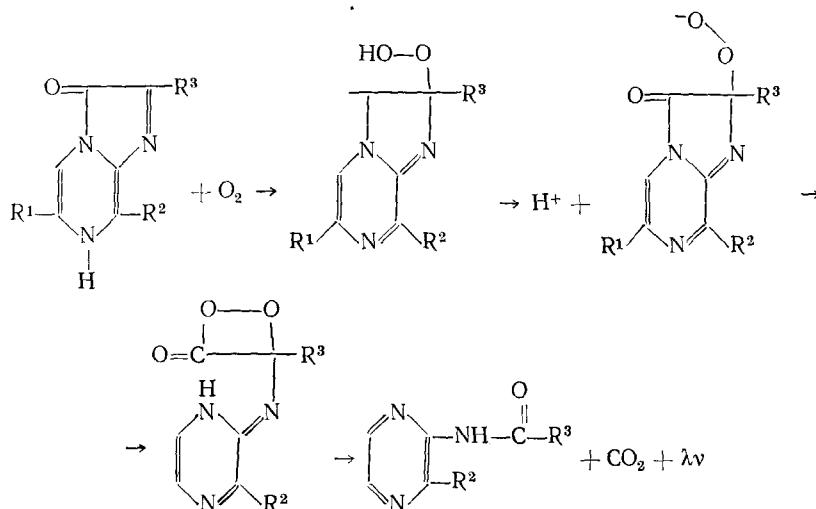
Они обладают люминесценцией и разлагаются после поглощения  $\text{O}_2$  на соответствующие амиды



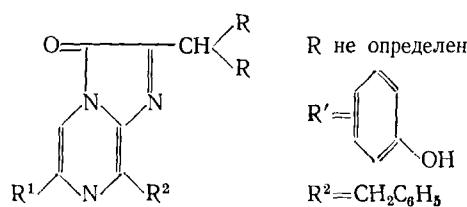
Сам луциферин (полученный из природных экстрактов) в присутствии луциферазы поглощает  $O_2$  и выделяет  $CO_2$  в эксимерольных количествах<sup>211, 212</sup>. В результате этой реакции получается амид



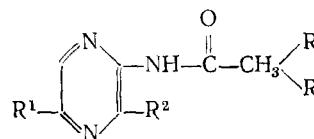
Все изложенное выше позволяет предположить следующую последовательность реакций, проходящих через промежуточный диоксэтан, дающий амид в возбужденном состоянии:



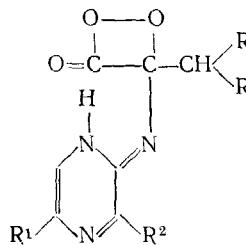
**Биолюминесценция медуз Renilla и Aequorea.** Механизм биолюминесценции медузы *Renilla* схожен с таковыми для *Cypridina*, но более сложен. Поскольку кроме луциферила, идентичного луциферину из *Cypridina*<sup>213</sup>, в ней имеется фотопротеин, содержащий предварительно образованную перекись, испускание света начинается только при присоединении ионов (в отсутствие  $O_2$ ). Луцифераза из *Aequorea*<sup>214</sup> имеет следующее строение:



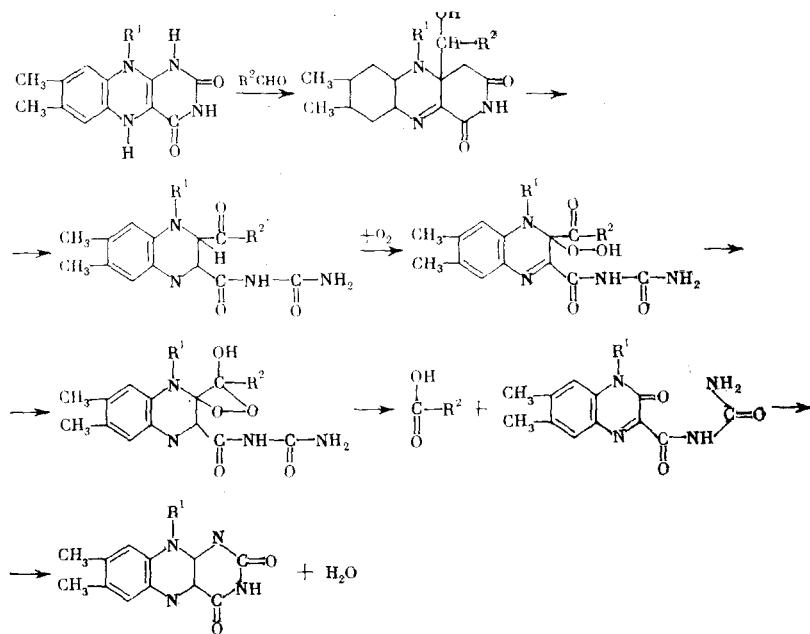
В соответствии с последовательностью реакций, аналогичной предыдущему, по-видимому, получается амид (в возбужденном состоянии)



через промежуточный диоксэтан.



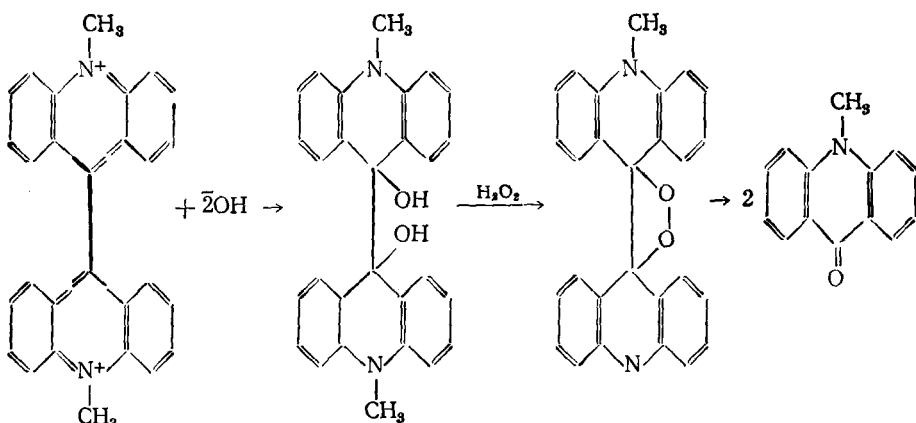
**Биолюминесценция бактерий.** Люминесценция рыб, омертвевших тканей животных и растений вызывается бактериями, различные виды которых описаны в <sup>215</sup>. В этом случае луциферин и луцифераза отсутствуют, но действуют два других соединения: флавинмононуклеотид (в восстановленной форме) FMNH<sub>2</sub> и линейный длинноцепной алифатический альдегид. Альдегид, по-видимому, окисляется в соответствующую кислоту <sup>217, 218</sup> в возбужденном состоянии, через гидроперекись в соответствии со схемой:



R<sup>1</sup>-рибозил, R<sup>2</sup>-альдегидный радикал.

**Синтетические люминесцентные соединения.** Исследования показали, что превращение луцигенина (динитрата N,N-диметил-2,9-биакридиния) под действием H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в щелочной среде в N-метилакридон (в возбужденном состоянии), сопровождающееся испусканием зеленого света, осуществляется через образование промежуточной пе-

рекиси<sup>218</sup>.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. R. Latarjet et col., Peroxydes organiques en radiobiologie, Masson, 1958.
2. V. Karنوjitsky, C. Viel, Produits et Problèmes Pharmac., 21, 245 (1966).
3. B. Карножицкий, Успехи химии, 41, 1392 (1972).
4. E. Hoft, I. Schultze, Z. Chem., 7, 137 (1967).
5. J. Weiss, Progr. in Nucleic Acids Res. and Mol. Biol., 3, 103 (1964).
6. N. Semenov, Chim. et Ind., 72, № 1, 3 (1958).
7. G. Russell, J. Chem. Educ., 36, 111 (1958).
8. M. Letort et col., J. Chim. Phys., 56, 41 (1959).
9. M. Letort et col., Там же, 56, 63 (1959).
10. D. Van Sickle, J. Org. Chem., 47, 1392 (1972).
11. J. Mead, W. Lundberg, Autoxydation and antioxydants, Intersci., N. Y., 1961, p. 299.
12. G. Russell et col., J. Am. Chem. Soc., 84, 4154 (1962).
13. H. Gersman et col., Tetrahedron Letters, 1963, 1382.
14. G. Schenck, Angew. Chem., 69, 579 (1957).
15. B. Kenny, G. Fisher, J. Org. Chem., 28, 3509 (1963).
16. G. Schenck, H. Ziegler, Naturwiss., 38, 358 (1958).
17. C. Tamelon, M. Letort, Chim. et Ind., 102, 703 (1969).
18. J. Rondest, La Recherche, 10, 278 (1971).
19. G. Schenck, Ind. and Eng. Chem., 55, № 6, 40 (1963).
20. C. Foote, J. Wexler, Tetrahedron Letters, 1965, 4111.
21. K. Gollnick, G. Schenck, Pure and Appl. Chem., 9, 507 (1964).
22. P. Schaap, G. Falter, J. Am. Chem. Soc., 95, 3382 (1973).
23. N. Hasty, D. Kearns, Там же, 95, 3380 (1973).
24. H. De La Mare, J. Org. Chem., 25, 2114 (1960).
25. C. Coppinger, J. Swalen, J. Am. Chem. Soc., 83, 4900 (1961).
26. R. Brinton, Canad. J. Chem., 38, 1339 (1960).
27. P. Gray et col., Trans. Faraday Soc., 61, 475 (1965).
28. C. Cullis, H. Smith, Там же, 46, 42 (1950).
29. C. Cullis, S. Willsher, Proc. Roy. Soc., A, 209, 218 (1951).
30. C. Cullis, I. Isaac, Trans. Faraday Soc., 48, 1023 (1952).
31. C. Cullis, D. Waddington, Там же, 55, 2069 (1959).
32. C. Cullis, D. Waddington, Proc. Roy. Soc., A, 246, 91 (1958).
33. C. Cullis, D. Waddington, Там же, A, 244, 110 (1958).
34. C. Cullis, D. Waddington, Там же, A, 248, 136 (1958).
35. R. Barthelemeev, R. Davidson, J. Chem. Soc., (C), 1971, 2342, 2347.
36. R. Barthelemeev et col., Там же, (C), 1971, 3482.
37. P. Schaeffer, W. Zimmerman, J. Org. Chem., 35, 2165 (1970).
38. E. Hawkins, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1972, 13.
39. D. Graham, R. Mesrobian, Canad. J. Chem., 41, 2945 (1963).
40. H. Horner, K. Knapp, Macromol. Chem., 93, 69 (1966).
41. H. Horner, K. Knapp, Annal. Chem., 622, 79 (1956).
42. A. Rieche et col., Ber., 92, 1206 (1959).
43. H. Horner, J. Dehnert, Там же, 96, 786 (1963).
44. E. Bordier et col., Compt. rend., (C), 266, 1381 (1966).
45. E. Bordier et col., Bull. Soc. chim. France, 1972, 1147, 2601.

46. E. Hawkins, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1972, 2882.  
 47. A. Rieche et col., Ber., 97, 195 (1964).  
 48. A. Rieche et col., Annal. Chem., 697, 181 (1966).  
 49. A. Rieche et col., Там же, 697, 188 (1966).  
 50. E. Hoft, A. Rieche, Angew. Chem., 77, 517 (1965).  
 51. E. Hawkins, J. Chem. Soc. (C), 1969, 2663, 2681.  
 52. E. Hawkins, Angew. Chem., 85, 856 (1973).  
 53. L. Weyl, Science (USA), 107, 426 (1948).  
 54. L. Weyl, J. Maher, Arch. Biochem. Biophys., 29, 241 (1950).  
 55. W. Frankenburg et col., J. Am. Chem. Soc., 77, 5730 (1955).  
 56. W. Frankenburg et col., Там же, 79, 149 (1957).  
 57. B. Sagar, J. Chem. Soc. (B), 1960, 690; 1967, 428, 1047.  
 58. W. Sharkey, W. Michel, J. Am. Chem. Soc., 81, 3000 (1959).  
 59. A. Rieche, W. Schin, Ber., 99, 3238 (1966); 100, 4052 (1967).  
 60. C. P. Рафиков, Р. Сорокина, Высокомол. соед., 3, 21 (1961); 4, 851 (1960).  
 61. E. Boasson et col., Rec. Trav. Chim., 81, 624 (1962).  
 62. B. Morek, E. Larch, J. Chem. Soc. and Dye Col., 81, 481 (1965).  
 63. B. Witkopf, J. Am. Chem. Soc., 78, 2873 (1956).  
 64. C. Stevens, R. Gasser, J. Am. Chem. Soc., 79, 6057 (1957).  
 65. G. Cauquis, Annales Chim. (Fr.), 13, № 6, 1161 (1961).  
 66. J. Rigandy et col., Bull. Soc. chim. France, 1242, 1961.  
 67. P. Pfeiffer, E. Jaenesch, J. prakt. Chem., 159, 241 (1941).  
 68. C. Foote, J. Lin, Tetrahedron Letters, 1968, 3267.  
 69. W. Urry, J. Scheto, Photochem. Photobiol., 4, 1067 (1965).  
 70. A. Mac-Kay et col., J. Org. Chem., 29, 298 (1964).  
 71. R. Linell, S. Umer, Arch. Biochem. Biophys., 57, 266 (1955).  
 72. W. Bartok et col., J. Org. Chem., 26, 410 (1963).  
 73. P. Mayo, S. Read, Chem. Ind. (G. B.), 1962, 1576.  
 74. E. Hoft et col., Tetrahedron Letters, 1967, 3041.  
 75. G. Guistead, D. Lightner, Там же, 1971, 4417.  
 76. R. Ramasseul, A. Andre, Там же, 1972, 1337.  
 77. H. Wasserman, A. Liberles, J. Am. Chem. Soc., 82, 2086 (1960).  
 78. C. Dufraisse et col., Compt. rend., 261, 3133 (1965).  
 79. C. Rio et col., Bull. Soc. Chim. France, 1968, 4676; 1969, 1667.  
 80. C. Rio et col., Там же, 1968, 4679.  
 81. C. Dufraisse et col., Compt. rend., 265, 310 (1967).  
 82. A. Ranjon, Bull. Chim. France, 1971, 2068.  
 83. G. Rio, A. Lecos Newrocka, Там же, 1971, 1723.  
 84. R. Franck, J. Anerbach, J. Org. Chem., 36, 36 (1971).  
 85. G. Rio, D. Masure, Bull. Soc. chim. France, 1972, 4610.  
 86. H. Wasserman, A. Muller, Chem. Commun., 1969, 199.  
 87. C. Dufraisse et col., Compt. rend., 244, 970 (1957).  
 88. E. White et col., J. Am. Chem. Soc., 86, 5685, 5687 (1964).  
 89. E. White, M. Harding, Photochem. Photobiol., 4, 1129 (1965).  
 90. I. Nickolson, R. Poretz, J. Chem. Soc., 1965, 3067.  
 91. A. Ranjon, Compt. rend. (C), 267, 1822 (1968).  
 92. H. Wasserman et col., Tetrahedron Letters, 1968, 3277.  
 93. L. Weil et col., Arch. Biochem. Biophys., 111, 308 (1965).  
 94. W. Ray, D. Koshland, J. Biol. Chem., 237, 2493 (1962).  
 95. L. Weil et col., Arch. Biochem. Biophys., 46, 266 (1963).  
 96. L. Weil, A. Ruchert, Там же, 34, 1 (1951).  
 97. H. Wasserman, M. Floyd, Tetrahedron Suppl., 7, 441 (1966).  
 98. H. Wasserman et col., J. Am. Chem. Soc., 94, 7182 (1972).  
 99. B. Joshi, W. Taylor, Tetrahedron, 19, 1437 (1963).  
 100. R. Beer et col., J. Chem. Soc., 1961, 4134.  
 101. R. Criegee, Ber., 77, 722 (1944).  
 102. E. Leete, J. Am. Chem. Soc., 83, 3645 (1961).  
 103. H. Wasserman, M. Floyd, Tetrahedron Letters, 1963, 2009.  
 104. E. Leete, Там же, 1962, 2013.  
 105. W. Taylor, Proc. Chem. Soc., 1962, 247.  
 106. M. Gorman, J. Am. Chem. Soc., 82, 1142 (1960).  
 107. K. Rao, J. Org. Chem., 23, 1455 (1958).  
 108. J. Geigy, Experientia, 15, 185 (1959).  
 109. A. Britton, C. Smith, J. Chem. Soc. (Perkin. Trans. I), 1972, 418.  
 110. F. Mac Capra, Y. Chang, Chem. Commun., 15, 522 (1966).  
 111. I. Phillips et col., J. Chem. Soc. (B), 1971, 1887.  
 112. G. Jayson et col., Biochem. J., 57, 386 (1954).  
 113. T. Sakan, J. Biol. Chem., 186, 177 (1950).  
 114. A. Mehler, E. Knon, Там же, 187, 431 (1950).

115. R. Beer et col., J. Chem. Soc., 1948, 2223; 1949, 2061.
116. W. Theilacker, W. Schmidt, Annal. Chem., 605, 43 (1957).
117. L. Kricka, J. Vernon, J. Chem. Soc. (C), 1971, 2667.
118. B. Joshi, E. Singleton, Tetrahedron, 24, 4649 (1968).
119. J. White, M. Mann, Adv. Heterocycl. Chem., 10, 112 (1969).
120. R. Beer et col., J. Chem. Soc., 1950, 2118, 3283.
121. B. Witkopf, J. Patrick, J. Am. Chem. Soc., 72, 1428 (1950); 73, 2188 (1951).
122. R. Beer et col., J. Chem. Soc., 1952, 4946.
123. R. Beer et col., Там же, 1952, 2440.
124. R. Beer et col., Там же, 1953, 2440.
125. B. Witkopf et col., J. Am. Chem. Soc., 73, 2641 (1951).
126. B. Witkopf, Bull. Soc. chim. France, 1954, 423.
127. L. Cohen, B. Witkopf, J. Am. Chem. Soc., 77, 6595 (1955).
128. R. Lutz et col., Там же, 70, 2015 (1948).
129. C. Griffon, R. Lutz, J. Org. Chem., 21, 1131 (1956).
130. C. Linsford et col., J. Org. Chem., 20, 1513 (1955).
131. H. Mager, W. Berends, Rec. Trav. Chim., 84, 314 (1965).
132. H. Mager, W. Berends, Там же, 84, 1329 (1965).
133. G. Scholes et col., Nature, 178, 156 (1956).
134. G. Scholes, J. Weiss, Там же, 185, 305 (1960).
135. R. Latrjet et col., J. Chim. Phys., 58, 1046, 1961.
136. S. Apeligot et col., Strahlen Therapie, 118, № 1, 54 (1962).
137. R. Latrjet et col., Rad. Res. Suppl., 3, 247 (1963).
138. C. Nofre, A. Gier, Bull. Soc. Chim. France, 1966, 1326.
139. B. Ekert, R. Monier, Annales Inst. Pasteur, 92, 556 (1957).
140. B. Ekert, R. Monier, Nature, 194, 278 (1962).
141. C. Nofre, Thèse doctorat d'état, Lyon, 1968.
142. R. Terule et col., Compt. rend. (C), 270, 362 (1970).
143. R. Terule, J. Cadet, Bull. Soc. Chim. France, 1970, 927.
144. J. Cadet, R. Terule, Biochim. Biophys. acta, 238, 8, (1971).
145. R. Terule, J. Cadet, Chem. Commun., 20, 1269 (1971).
146. R. Terule, J. Cadet, J. Chromatogr., 43, 368 (1969).
147. L. Myers et col., Science (USA), 148, 1234 (1965).
148. M. Ducolomb et col., Bull. Soc. Chim. France, 1973, 1167.
149. B. Ekert, R. Monier, Nature, 188, 309 (1960).
150. J. Weiss et col., Analyt. Biochem., 16, 510 (1966).
151. C. Heims, Nature, 186, 172 (1960).
152. J. Cadet, T. Terule, Tetrahedron Letters, 1972, 3225.
153. H. М. Эмануэль и др., ДАН СССР, 158, 935 (1964).
154. S. Apeligot et col., J. Chem. Phys., 60, № 4, 505 (1963).
155. J. Hollan, W. Garrison, Chem. Commun., 14, 676 (1967).
156. T. Matsura, I. Saito, Там же, 14, 693 (1967).
157. T. Matsura, I. Saito, Tetrahedron Letters, 1968, 3271.
158. M. Bush, W. Dietz, Ber., 47, 3277 (1914).
159. K. Pausacker, J. Chem. Soc., 1950, 3478.
160. R. Crieger, G. Lohaus, Ber., 84, 219 (1951).
161. H. Yao, P. Remick, J. Org. Chem., 90, 2832 (1965).
162. M. Schulz, I. Somogyi, Angew. Chem., 79, 145 (1957).
163. M. Kharash, G. Sosnovsky, Tetrahedron, 3, 97 (1958).
164. H. Aurich, Tetrahedron Letters, 1964, 657.
165. D. Johnson et col., Chem. Ind., 1953, 1032.
166. D. Johnson et col., J. Chem. Soc., 1956, 1093.
167. S. Veibel, Bull. Soc. Chim. France, 1955, 306.
168. E. Jacker, A. Linderman, Helv. Chim. Acta, 44, 1249 (1961).
169. S. Veibel et col., Acta Chem. Scand., 12, 1308 (1958).
170. H. Lebi et col., Helv. Chim. Acta, 48, 656 (1965).
171. H. Stroh, L. Ebert, Ber., 97, 2335 (1964).
172. L. Audricht, H. Mohr, Ind. Eng. Chem., 43, 1714 (1951).
173. H. Ertenmeyer et col., Helv. chim. acta, 47, 876 (1964).
174. K. Berneis et col., Experientia, 20, 73 (1964).
175. J. Gall, Th. Yvernault, Bull. Soc. Chim. France, 1972, 13.
176. J. Spikes, Ann. Rev. Phys. Chem., 18, 409 (1967).
177. J. Gall, Th. Yvernault, Bull. Soc. Chim. France, 1972, 839.
178. D. Hill, et col., J. Am. Chem. Soc., 92, 3208 (1970).
179. A. Takanizava et col., Там же, 95, 1809 (1973).
180. J. Van der Stein et col., Там же, 95, 7335 (1973).
181. J. Rigaudy, Actualité chim., № 4, 7 (1974).
182. V. Karnožitzy, Lalo Pharma, 241, 263 (1975); 242, 373 (1975).
183. M. Gersmann, H. Bickel, J. Chem. Soc., B, 1971, 2230.

184. K. Gollnick, G. Schenck: 1—4 Cycloaddition Reactions, ed. T. Hamer, Acad. Press, N. Y., 1967.
185. M. Lederer, Ber., 105, 2169 (1972).
186. W. Ando et col., J. Am. Chem. Soc., 97, 5029 (1975).
187. H. Wasserman, S. Terac, Tetrahedron Letters, 1975, 1735.
188. H. Ahmed, L. Kricka, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1975, 71.
189. J. Blair, A. Person, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1974, 30; 1975, 18.
190. J. Cadel, R. Terule, Bull. Soc. Chim. France, B, 1975, 879.
191. A. Rieche et col., Ber., 101, 1035 (1968).
192. W. Sarige, Austral. J. Chem., 24, 1285 (1971).
193. W. Wilson, P. Schaap, J. Am. Chem. Soc., 93, 4126 (1971).
194. N. Turro, P. Lechten, Там же, 94, 2886 (1972).
195. F. Mac Capra, Pure and Appl. Chem., 24, 611 (1970).
196. J. Hastings, Science (France), 72, 34 (1971).
197. F. Mac Capra, Endeavour, 117, 133 (1973).
198. J. Hastings, I. Michelson, La Recherche, 51, 1974, 1032.
199. H. Seliger, W. Mac Elroy, Light Phys. and Biol. Action, Acad. Press, v. 4. 1965.
200. W. Mac Elroy, M. Seliger, Adv. in Enzymol., 25, 119 (1963).
201. B. Bitler, W. Mac Elroy, Arch. Biochem. Biophys., 79, 358 (1957).
202. E. White et col., J. Am. Chem. Soc., 85, 337 (1963).
203. A. Green, W. Mac Elroy, Biochim. Biophys. Acta, 20, 170 (1956).
204. T. Goro, Tetrahedron, 23, 4065 (1972).
205. E. White et col., J. Am. Chem. Soc., 91, 2558 (1969); 97, 198, 1243 (1975).
206. H. Seliger, W. Mac Elroy, Science (USA), 138, 683 (1962).
207. W. Mac Elroy, H. Seliger, Feder. Proc., 21, 1006 (1962).
208. T. Goto et col., Tetrahedron Letters, 1966, 3427.
209. F. Mac Capra, Y. Chang, Chem. Commun., 1967, 1011.
210. T. Goto, Tetrahedron Letters, 1968, 4035.
211. H. Stone, Biochim. Biophys. Res. Commun., 31, 386 (1968).
212. C. Shimomura, F. Johnson, Там же, 44, 340 (1971).
213. J. Cormier et col., Proc. Nat. Acad. Sci., 68, 1658 (1971).
214. O. Shimomura, F. Johnson, Biochemistry, 11, 1602 (1972).
215. H. Hendric et col., J. Gen. Microbiol., 64, 151 (1970).
216. O. Shimomura et col., Proc. Nat. Acad. Sci., 69, 2086 (1972).
217. F. Mac Capra, D. Huyser, Biochim. Biophys. Res. Commun., 52, 296 (1973).
218. F. Mac Capra, Quarterly Rev., 20, 485 (1966).

О.Н.Е.Р.А., Шатийон, Франция