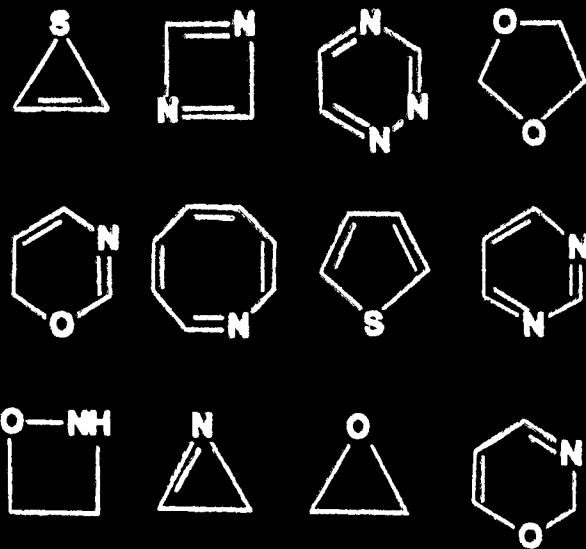


ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Т. ДЖИЛКРИСТ
ХИМИЯ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ



ДОМ КНИГ
"МОЛОДАЯ ГВАРДИЯ"
Джилкрист Т. Химия ге
ISBN 5-03-003103-0
2000 г.
701955
Цена: 186 р.

**HETEROCYCLIC
CHEMISTRY**

Second edition

T.L. Gilchrist

University of Liverpool

Longman
Scientific &
Technical

Copublished in the United States with
John Wiley & Sons, inc., New York

Т. Джилкрист
ХИМИЯ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ

Перевод с английского
Карчавы А. В. и Зайцевой Ф. В.

под редакцией
д-ра хим. наук Юровской М. А.



МОСКВА «МИР» 1996

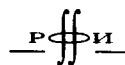
ББК 24.236
Д41
УДК 547.7/.8

Джилкрист Т.
Д41 Химия гетероциклических соединений: Пер. с англ.— М.:
Мир, 1996.—464 с., ил.
ISBN 5-03-003103-0

Учебное издание английского автора посвящено одному из разделов органической химии — химии гетероциклических соединений. Рассмотрены критерии ароматичности и неароматичности гетероциклов с привлечением теории МО и физико-химических характеристик, а также методы синтеза гетероциклических соединений и номенклатура.

Для студентов и аспирантов химических вузов, преподавателей, химиков-исследователей.

ББК 24.236



Издание осуществлено при поддержке
Российского фонда фундаментальных
исследований по проекту 96.03-46014.

Редакция литературы по химии

ISBN 5-03-003103-0 (русс.)
ISBN 0-582-06420-1 (англ.)

© T.L. Gilchrist 1985, 1992
This translation of Heterocyclic Chemistry,
Second Edition is published by
arrangement with Longman Group UK
Limited, London with the assistance of
the British Council Translation Fund.
© перевод на русский язык, «Мир», 1996

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

После выхода в свет первого издания книги я получил ряд полезных критических замечаний, которые постарался учесть при подготовке второго издания. Я до сих пор испытываю удовольствие, получая некоторые оригинальные материалы. Наиболее существенные дополнения были сделаны в главе, посвященной методам синтеза гетероциклических соединений (гл. 4). Особое внимание было уделено успехам, достигнутым при использовании 1,3-диполярного циклоприсоединения и реакций Дильса — Альдера; разделы, посвященные этим темам, были расширены и переработаны. Другие общие методы, которые в последнее время выдвигаются на передний план, такие, как радикальная циклизация, также были обсуждены более детально. Вводная глава и глава, посвященная свойствам ароматических гетероциклов (гл. 2), были также существенно пересмотрены. Кроме того, были добавлены новые материалы, отражающие возрастающую значимость некоторых тем, таких, как, например, использование литийорганических реагентов в химии гетероциклических соединений и роль гетероциклов в качестве промежуточных соединений в органических синтезах. Было приведено также несколько новых задач.

Другое важное изменение носило чисто «косметический» характер: был изменен порядок расположения последних глав, поскольку в большинстве курсов гетероциклической химии простейшие пяти- и шестичленные ароматические гетероциклы обычно изучаются в первую очередь. Главы, посвященные разнообразным классам циклических систем (гл. 5—10), в значительной степени самостоятельны, и материалы могут быть представлены в любой последовательности.

В одной книге невозможно охватить весь материал по химии гетероциклов. Данная книга содержит огромное количество ссылок, и ее можно расценивать как руководство по специальной литературе, охватывающей все рассматриваемые области. Список литературы включает все современные работы, особенно это касается обзорных статей. Работая над книгой, я придерживался тактики больших специфических ссылок на определенные главы обзоров в Comprehensive Heterocyclic Chemistry (eds. A.R.Katritzky, C.W.Rees, Pergamon Press, Oxford, 1984). Эта работа представляет собой прекрасный источник для более детальной информации о химии гете-

роциклов и касающейся ее литературе. В качестве путеводителя по периодической литературе я считаю неоценимыми *Advances in Heterocyclic Chemistry* (ed. A.R.Katritzky, Academic Press, San Diego), где последней использованной мною работой был обзор Л.И.Беленького в т. 44 (1988).

Я благодарен всем тем, кто внес предложения по изменению первого издания и особенно профессору Вильгельму Флитшу, профессору Чарльзу Рису, доктору Джону Боултону и доктору Дереку Хёрсту за подробные замечания. И если не все их пожелания были учтены, то только потому, что я был ограничен объемом книги. Я также благодарен доктору Дику Сторру, который прочел часть нового материала, доктору Франку Кингу за помощь в создании гл. 1, доктору Майклу Роджерсу и сотрудникам Longman Higher Education and Reference за помощь в подготовке второго издания.

ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

В данной книге я стремился описать методы получения и свойства гетероциклических соединений, что могло бы быть использовано всеми, кто хорошо знаком с общей органической химией. Большое число различных гетероциклических систем и их структурное многообразие затрудняет понимание предмета, если изучать отдельные циклические системы обособленно друг от друга. В связи с этим я старался выделить и подчеркнуть общность в свойствах гетероциклических соединений на протяжении всей книги. Концепция ароматичности широко используется для описания химии многих ненасыщенных гетероциклов. Значение термина «ароматичность» в применении к гетероциклическим соединениям обсуждается в гл. 2. Эта глава должна обеспечить прочную основу для понимания химии отдельных циклических систем, описанных в последующих главах. Химия неароматических гетероциклов зачастую рассматривается как простая экстраполяция химии алифатических и алициклических соединений. Хотя такой подход, несомненно, имеет некоторое оправдание, все же существуют важные специфические особенности в свойствах неароматических гетероциклов, которые обсуждаются в гл. 3. В гл. 4 я систематизировал обширный литературный материал по синтезу гетероциклов. Для такой систематизации я использовал два подхода: по типу реакций циклообразования и по синтетическим методам. В этой главе приведено много примеров, представленных в форме таблиц, которые должны подчеркнуть общность в синтезе различных циклических систем. Ко многим из этих примеров я возвращался в последующих главах.

Описание наиболее важных циклических систем представлено в гл. 5—10. Циклические системы рассматриваются в порядке увеличения размера цикла и его сложности, но материал в этой части книги не обязательно читать в том порядке, в котором он расположен. Например, читатель может сначала изучить химию пиридинов (гл. 8), а затем — химию пирролов (гл. 6). Химия имидазола интересна и своеобразна, но ей порой уделяется мало внимания в литературе. Я хотел бы оправдать детальное описание мною этих систем (гл. 7) в связи с их постоянно возрастающим значением в качестве лекарственных препаратов. Во всех этих главах приведены примеры производных, имеющих в настоящее время особое значение, и проиллюстрированы разнообразные возможности применения ге-

тероциклов в качестве промежуточных соединений в органическом синтезе. Руководство по различным системам номенклатуры гетероциклов представлено в гл. 11.

Каждая глава заканчивается разделами «Заключение» и «Задачи». Большинство задач взято из литературы, ссылки на оригинальные статьи приведены в конце книги. Литературные ссылки по главам даны в конце глав.

Эти ссылки не обязательно использовать, если необходимо только ознакомиться с обсуждаемой темой, но они обеспечивают доступ к оригинальным работам по большей части фактического материала. Там, где это невозможно по причине ограниченного объема книги, приводятся ссылки на обзоры. Для изучения гетероциклической химии полезны специализированные обзоры, особенно в таких изданиях, как *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (eds. A.Weissberger, E.C.Taylor) и *Advances in Heterocyclic Chemistry* (eds. A.R.Katritzky, A.J.Boulton). Важным дополнительным источником информации может служить *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (eds. A.R.Katritzky, C.W.Rees).

При написании книги мне посчастливилось работать под руководством сотрудников Pitman Publishing Ltd. Мне хотелось бы выразить им благодарность и, особенно, м-ру Навину Салливану за его помощь. Я также в долгу перед рецензентами, которые читали части рукописи и внесли неоценимый вклад в ее усовершенствование, а также перед моими коллегами в Ливерпуле, которые читали и высказывали замечания по главам книги. Моя жена Лоран напечатала большую часть рукописи и постоянно помогала мне своими советами, поддержкой и оказывала практическую помощь в ходе всей работы над книгой.

Сентябрь 1984,
Ливерпульский университет

Т.Л.Джилкрист

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы выражаем благодарность за разрешение воспроизвести авторский материал Verlag Chemie GmbH и профессору доктору Д. Шрёдеру за рис. 2.18, взятый из его работы, рис. со стр. 242 (Gilb & Schröder, 1982).

Несмотря на все усилия проследить авторство всех оригинальных работ, в некоторых случаях это оказалось невозможным, и мы приносим извинения всем авторам, чьи права мы невольно ущемили.

Для органических соединений характерно огромное разнообразие структур. Многие из них содержат циклические системы. Если циклическая система состоит из атомов углерода и хотя бы одного атома другого элемента, соединение относится к *гетероциклическим*. В циклических системах наряду с углеродом наиболее часто встречаются такие элементы, как азот, кислород и сера. Примерно половина известных органических соединений имеет структуру, содержащую хотя бы один гетероциклический компонент.

Области применения гетероциклических соединений чрезвычайно широки: они преобладают среди лекарственных препаратов, а также средств, используемых в сельском хозяйстве и ветеринарии. Они находят применение как оптические отбеливатели, антиоксиданты, ингибиторы коррозии и разнообразные присадки. Многие красители и пигменты имеют гетероциклическую структуру. Обзоры по применению гетероциклических соединений см. [1].

Гетероциклические соединения широко распространены в природе. Многие из них имеют первостепенную важность для живых систем: поразительно, как часто гетероциклические соединения служат ключевыми компонентами в биологических процессах. Так, например, нуклеиновые кислоты, будучи производными пиримидиновой и пуриновой циклических систем (гл. 7), ответственны за механизм репликации. Хлорофилл и гем — производные порфириновой циклической системы (гл. 6) — компоненты, необходимые для фотосинтеза в высших растениях и транспорта кислорода у животных соответственно. Важнейшие витамины, такие, как тиамин (витамин В₁), рибофлавин (витамин В₂), пиридоксол (витамин В₆), никотинамид (витамин В₃) и аскорбиновая кислота (витамин С), представляют собой гетероциклические соединения. Из двадцати аминокислот, найденных в белках, три (гистидин, пролин и триптофан) относятся к гетероциклам. В связи с этим не удивительно, что огромное число исследовательских работ посвящено методам синтеза и свойствам гетероциклических соединений.

Одна из причин широкого использования гетероциклических соединений — возможность тонко манипулировать их структурой для достижения необходимых модификаций свойств. Как мы увидим в гл. 2, многие гетероциклы могут быть отнесены к одной из нескольких широких групп структур, которые обладают сходными свойствами, но имеют и значительные внутрigrупповые различия, в том числе вариации кислотности и основности, полярности, различную чувствительность к атаке электрофилом или нуклеофилом. Разнообразие структур гетероциклических систем обусловлено возможностью замены одного гетероатома на другой и изменения положения одного и того же гетероатома в кольце. Другой вариант модификации структур многих гетероциклов — возможность введения в их структуру функциональных групп либо в качестве заместителей, либо непосредственно в циклическую систему. Например, основные атомы азота могут быть введены в молекулу либо в виде экзоциклической аминогруппы, либо как часть кольца. Это обуславливает чрезвычайную изменчивость структур за счет наличия или имитации функциональных групп. Примером последней может служить имитация циклической системой 1Н-тетразола карбоксильной группы, так как они подобны по кислотности и стерическим требованиям (гл. 8). Одной из основных целей последующих глав этой книги является создание основы для понимания и предсказания влияния строения гетероциклических соединений на их свойства. Вооружившись этим пониманием, химик-гетероциклист может «сконструировать» структуру в соответствии с разнообразными требованиями, модифицируя гетероциклический компонент.

Гетероциклические соединения все чаще находят применение в качестве промежуточных соединений в органическом синтезе (обзоры см. [2, 3]). Это в основном происходит потому, что относительно стабильную циклическую систему можно провести неизменной через ряд синтетических стадий и затем в необходимый момент раскрыть цикл и высвободить другие функциональные группы. В последующих главах будет приведено много подобных примеров, но принцип можно проиллюстрировать на примере использования фурановой циклической системы как скрытого 1,4-дикарбонильного соединения (рис. 1.1): фурановое кольцо может быть раскрыто кислотой с высвобождением его замаскированной функциональности.

Большинство исследований в области химии гетероциклических соединений связано с разработкой новых методов синтеза кольца. Некоторые классические методы по-прежнему широко используются, но постоянно существует необходимость в создании высококсе-

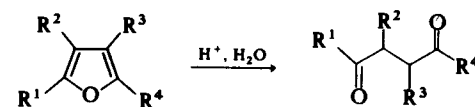


Рис. 1.1. Фураны как скрытые 1,4-дикарбонильные соединения.

лективных методов синтеза новых производных и методов проведения реакций в мягких условиях. Примеры классических и современных методов будут представлены в последующих главах.

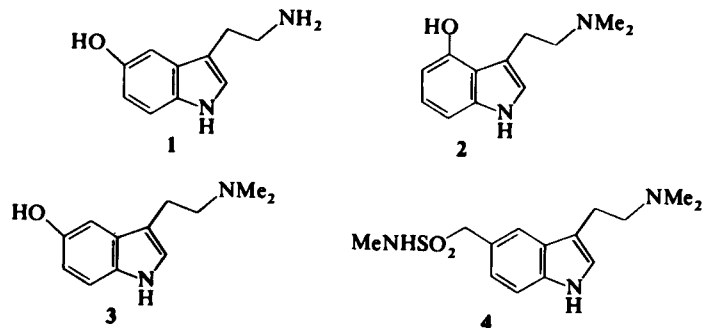
Многие лекарственные препараты и большинство гетероциклических соединений, имеющих практическое применение, не экстрагируют из природного сырья, а производят промышленным способом. Однако источником вдохновения для химиков-органиков служит изучение природных продуктов, которое формировало основу для дальнейших исследований. Примерами могут служить открытие кубовых красителей на основе структуры индиго и продолжающиеся поиски новых антибактериальных препаратов на основе β -лактаманной структуры пенициллина. Три различные группы лекарственных препаратов со структурами, родственными природным соединениям, кратко описаны ниже как иллюстрации путей, на которых химия природных соединений соприкасается с синтетической гетероциклической химией.

1. *Соединения, родственные серотонину.* Природные соединения часто встречаются в живых объектах в ничтожных количествах, поэтому их изучение сопряжено с большими трудностями. Химики-органики могут решить эту проблему, разработав лабораторные методы синтеза.

Для примера приведем серотонин (1) (также называемый 5-гидрокситриптамин, или 5-НТ). Это соединение широко распространено в природе, но встречается в очень низких концентрациях. В живых системах он образуется из аминокислоты триптофан гидроксилированием по положению 5 индольного ядра с последующим декарбоксилированием. Впервые серотонин был выделен из природных продуктов в 1948 г. как сосудосуживающее средство, присутствующее в сыворотке крови, а впоследствии был обнаружен в пищеварительной системе и в мозгу. Однако только лабораторный синтез несколько лет спустя значительно расширил возможности для изучения механизма его действия. Сейчас известно, что серотонин имеет широкую и сложную область фармакологического действия, включая сужение кровеносных сосудов благодаря стимуляции гладкой мускулатуры и агрегации тромбоцитов. Он вызывает,

например, сужение артерии мозга, что приводит к мигрени (серотонин и другие потенциальные болеутоляющие средства описаны в работе [4]). Изменения концентрации серотонина в мозгу меняют настроение и аппетит. Однако метаболизм серотонина происходит слишком быстро, чтобы его можно было использовать в качестве лекарственного средства.

Существует группа алкалоидов с галлюциногенными свойствами (они изменяют восприятие и настроение), родственных серотонину, но более стабильных *in vivo* (эти и некоторые другие галлюциногены рассмотрены в работе [5]). Псилоцин (2) — один из активных составляющих мексиканского мухомора, который использовался с 1500 г. до н.э. в культуре ацтеков и майя как галлюциноген. Буфотенин (3) — другой галлюциноген, который встречается в поганках.



Эти соединения действуют как агонисты (т. е. усиливают активность) серотониновых рецепторов мозга. Простое производное индола суматриптан (4), результат фармацевтических поисков, по-видимому, действует как селективный агонист серотониновых рецепторов в мозгу и может быть предложен как эффективное средство против мигрени. Открытие подобных лекарственных средств требует синтеза огромного числа соединений, пока не будет найдено одно, структурные особенности которого обеспечивают желаемую активность и селективность действия. Алкалоиды спорыньи имеют сложные структуры (один из них — эрготамин — изображен в разд. 6.5.1), но они все содержат фрагмент индола с β-аминоэтильной цепочкой в положении 3. Эрготамин в маленьких дозах мог бы быть полезен как средство против мигрени, но он высокотоксичен и его действие недостаточно специфично. Близкое по строению соединение — диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), пользуясь

дурной славой галлюциноген, синтезировано в лаборатории. Его свойства были впервые обнаружены после случайного вдыхания соединения. Структура ЛСД приведена в разд. 6.5.1.

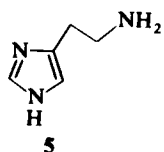
2. *Лекарственные препараты, родственные гистамину.* Гистамин (5) — монозамещенный имидазол — образуется *in vivo* декарбоксилированием аминокислоты гистидин. До 1927 г. не было известно, что гистамин встречается в живых организмах, хотя как продукт лабораторного синтеза он был доступен еще за 20 лет до этого, что позволило исследовать его фармакологические свойства. Было показано, что он оказывает сильное действие на сокращение гладкой мускулатуры и эффективно понижает кровяное давление. Гистамин ответствен за аллергические реакции организма и выделяется через оболочки клеток при повреждениях. Он также принимает участие в секреции желудочного сока.

Начиная с 40-х годов стали доступными некоторые синтетические препараты, действующие как антагонисты гистамина; примером широко используемого антигистаминного препарата может служить производное пиридина — пуриламин (6). Эти препараты ингибируют действие гистамина, но их недостаток заключается в том, что они блокируют секрецию желудочного сока. В связи с этим выделили два различных типа гистаминных рецепторов — H₁- и H₂-рецепторы. Пуриламин и подобные препараты блокируют H₁-рецепторы.

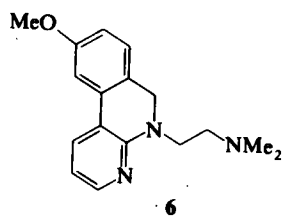
Поиски специфических антагонистов H₂-рецепторов, которые могли бы контролировать секрецию желудочного сока и таким образом обеспечить основу для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, были начаты в 1964 г. Имея мало информации, которая могла бы направлять их поиски, химики использовали структуру гистамина как отправной пункт для планирования синтеза новых соединений. К 1976 г. были получены первые результаты — создан новый препарат циметидин (7) для лечения пептической язвы (обзоры см. [6, 7]). Создать циметидин, производное имидазола, удалось на основе знаний фундаментальной химии имидазолов, а именно знаний о таутомерном равновесии, синтезе и свойствах его метилзамещенных. Циметидин был одним из наиболее важных и эффективных препаратов конца 70-х и начала 80-х годов, поскольку стал первым средством лечения пептических язв без хирургического вмешательства.

Успех использования циметидина способствовал внедрению других препаратов, близких по строению, но у которых имидазольное кольцо заменено другими гетероциклическими ядрами. Ранитидин

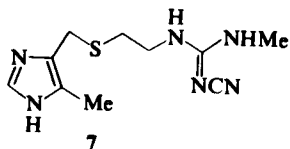
(8), содержащий фурановое кольцо, стал также эффективным средством для лечения пептических язв. Признание того факта, что существуют различные типы гистаминовых рецепторов, привело к попытке обнаружения новых специфических антагонистов H_1 -рецепторов, которые могли бы быть потенциальными противоастматическими и противоаллергическими средствами. С этой целью были изучены препараты, основанные на различных гетероциклических системах. В качестве примера приведем азеластин (9), который, в частности, можно применять при лечении астмы, так как его можно вводить перорально.



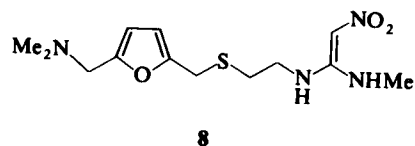
5



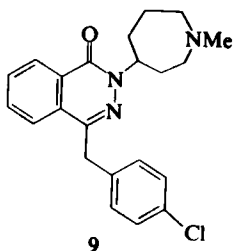
6



7



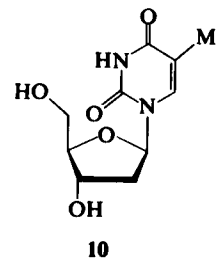
8



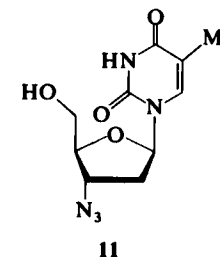
9

3. *Аналоги нуклеозидов* (обзоры, посвященные лекарственным препаратам этого типа, см. [8, 9]). Логической отправной точкой для поиска лекарственных препаратов для борьбы с онкологическими и вирусными заболеваниями может служить структура ДНК. Одним из подходов к решению этой проблемы может быть исследование использования аналогов нуклеозидов ДНК. Фрагменты ДНК состоят из гетероцикла (пурина или пиримидина), связанного

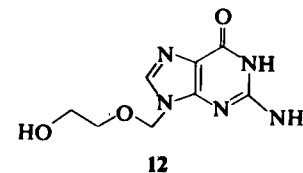
с молекулой сахара; в качестве примера приведем тимидин (10). Могут быть созданы аналоги, в которых меняются структуры гетероцикла или сахара либо и того и другого одновременно. Подобное соединение может вмешиваться в репликативный цикл вируса, занимая, например, место природного нуклеозида. Главная проблема заключается в селективности действия, так как большинство таких соединений могут быть токсичными и для нормальных клеток. Тем не менее, некоторые важные лекарственные препараты такого типа были созданы. Зидовудин (AZT, 11), близкий аналог тимидина, используется для лечения СПИДа. Ацикловир (ACV, 12) представляет собой производное гуанина, в котором ациклическая боковая цепь имитирует структуру молекулы углевода природного нуклеозида. Успех использования этого препарата для лечения инфекционного заболевания, вызванного вирусом герпес, обусловлен его высокой активностью и известным механизмом действия.



10



11



12

В последующих главах приведены структуры многих других соединений, нашедших широкое применение. Скорость, с которой такие соединения продолжают открывать, свидетельствует о силе и жизнеспособности этой области органической химии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 1.
2. Kozikowski A.R., in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 1, p. 413.
3. Lipshutz B.H., Chem. Rev., 1986, Vol. 86, p. 795.

4. Hill R., Pittaway K., Chem. Br., 1987, p. 758.
5. Mann J., Chem. Br., 1989, p. 478.
6. Ganellin C.R., in Medicinal Chemistry, ed. S.M. Roberts and B.J. Price, Academic Press, London, 1985, p. 93.
7. Durant G.J., Chem. Soc. Rev., 1985, Vol. 14, p. 375.
8. Jones M.F., Chem. Br., 1988, p. 1122.
9. Elion G.B., Angew. Chem. Int. Edn. Engl., 1989, Vol. 28, p. 870.

2. АРОМАТИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

2.1. ОСНОВНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ ТИПЫ

2.1.1. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Все шестичленные полностью ненасыщенные гетероциклические соединения можно представить как бензол, у которого один или более атомов углерода заменены на гетероатом. *Пиридин* (азабензол) — простейший из подобных соединений — имеет один кольцевой атом азота. Подобно бензолу, молекула пиридина представляет собой плоскую циклическую систему, слегка искаженный шестиугольник из-за меньшей длины связи C—N по сравнению со связями C—C. Ее можно представить (рис. 2.1, а) как циклическую систему, состоящую из пяти sp^2 -гибридизованных атомов углерода, к каждому из которых присоединен атом водорода (на рисунке не показаны), и одного sp^2 -гибридизованного атома азота. Каждый из шести атомов кольца имеет одну p -орбиталь, перпендикулярную плоскости кольца. Эта структура подобна структуре бензола по наличию единого цикла p -орбиталей, содержащего шесть электронов, но отличается тем, что обладает неподеленной парой электронов в плоскости кольца. Подобно бензолу, молекулу пиридина удобно представить в виде одной из двух эквивалентных структур Кекуле.



Рис. 2.1. Изображение структуры пиридина.

Для интерпретации структуры бензола, пиридина и родственных им циклических органических соединений широко используют *теорию молекулярных орбиталей*. В приближении Хюккеля электроны p -орбиталей рассматривают отдельно от электронов, которые образуют связи в плоскости кольца. Шесть p -орбиталей объединяются

с образованием шести делокализованных π -молекулярных орбиталей, каждая из которых содержит максимум два электрона. Расчеты энергий этих орбиталей позволили сделать вывод о том, что три из них обладают более низкой энергией, чем изолированные р-орбитали, а три — более высокой. Три низкоэнергетические связывающие π -орбитали способны принять шесть электронов, оставляя вакантными три высокоэнергетические разрыхляющие π^* -орбитали. Согласно *правилу Хюккеля*, основанному на расчетах простых молекулярных орбиталей, плоские молекулы с полным и неразрывным циклом р-орбиталей стабилизированы по сравнению с ациклическими аналогами, если они содержат $(4n + 2)\pi$ -электронов, где n равно нулю или целому числу. Таким образом, бензол, пири-

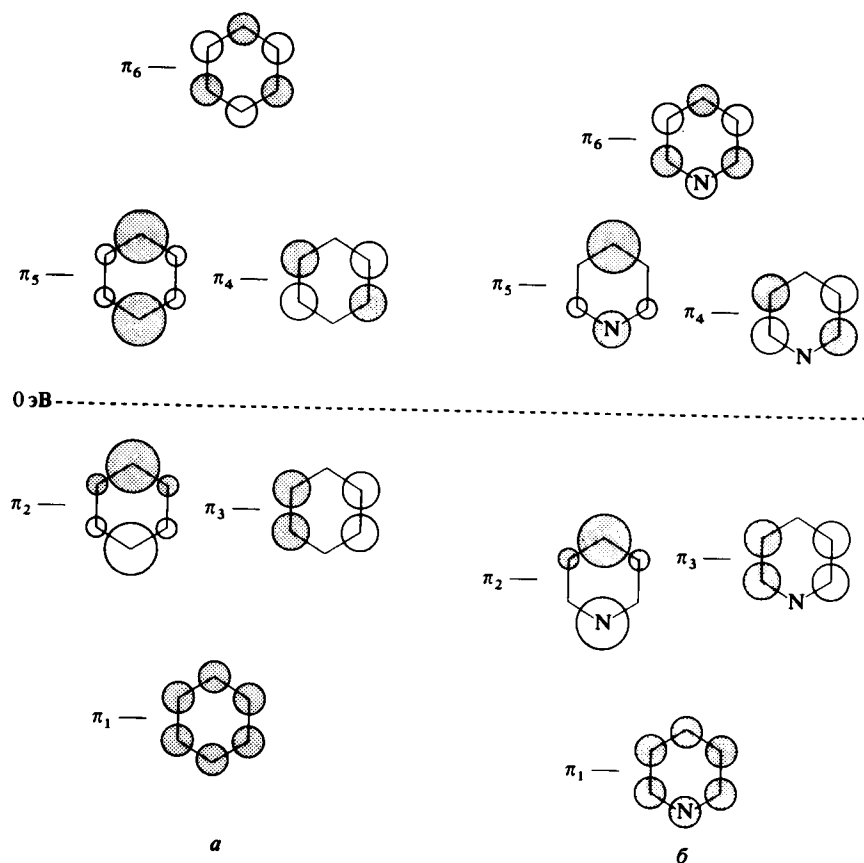


Рис. 2.2. π -Молекулярные орбитали бензола (а) и пиридина (б).

дин и другие соединения с шестью π -электронами подчиняются правилу Хюккеля для $n = 1$. Они составляют наиболее многочисленную и важную группу структур, и их мы относим к «ароматическим» (общий обзор, посвященный ароматичности и правилу Хюккеля, см. [1]; о применении теории спин-связанных валентных схем к гетероциклическим соединениям см. [2]).

π -Молекулярные орбитали бензола и пиридина представлены на рис. 2.2. На этих рисунках площади кружочков приблизительно соответствуют относительным орбитальным коэффициентам, а светлые и заштрихованные кружочки показывают противоположные фазы волновых функций. Орбитали пиридина качественно очень похожи на орбитали бензола, но существует два важных отличия. Первое состоит в том, что π -орбитали пиридина имеют более низкую энергию, что обусловлено большей электроотрицательностью атома азота по сравнению с углеродом. Второе отличие заключается в том, что, в то время как высшие занятые молекулярные орбитали (ВЗМО) бензола, орбитали π_2 и π_3 , вырождены (т. е. равны по энергии), соответствующие орбитали пиридина имеют различные энергии. Орбиталь π_2 со значительным коэффициентом на азоте ниже по энергии, чем орбиталь π_3 с коэффициентами только на углероде, т. е. π_3 — ВЗМО. Энергии ВЗМО имеют наибольшее значение, потому что, как будет показано в разд. 2.4, на их основе можно рассчитать химическую активность.

Альтернативную интерпретацию строения этих молекул дает *теория валентных схем*. Волновые функции молекул строятся из комбинации волновых функций составляющих атомов или фрагментов. Структуры бензола и ему подобных молекул описываются как «гибрид» нескольких классических связанных структур, называемых каноническими формами. Химики-органики считают эту теорию менее полезной, чем теория молекулярных орбиталей, так как числовые результаты, которые она дает для описания физических свойств, хуже, чем полученные с помощью метода молекулярных орбиталей. Однако эта теория имеет большие заслуги в обеспечении теоретической основы для структурного представления. Например, пиридин, изображенный на рис. 2.1, б, рассматривается как *резонансный гибрид* двух структур вместе с некоторыми другими менее важными. Расчеты, основанные на современных достижениях теории валентных схем, — так называемой теории «спин-связанных» валентных схем — обеспечивают гораздо более точную оценку физических свойств, чем прежде. Эта теория дает представление о строении бензола и пиридина иное, чем теория молекулярных

орбиталей. Шесть электронов локализованы на шести перекрывающихся, перпендикулярных плоскости π -орбиталей, которые существенно искажают р-орбитали каждого кольцевого атома. Характерные свойства ароматических систем обусловлены симметричным взаимодействием электронных спинов в кольце. Эти расчеты показывают, что в случае пиридина две структуры Кекуле, изображенные на рис. 2.1, б, в результате этого взаимодействия преобладают и составляют 80% от общего взаимодействия спинов в молекуле. Теория оправдывает подобное изображение строения молекул и для других гетероциклических соединений.

Родство структур молекул бензола и пиридина распространяется также и на другие шестичленные сопряженные циклические системы, содержащие более одного атома азота в кольце. Известны восемь гетероциклических систем (включая пиридин), содержащих один или более sp^2 -гибридизованных атомов азота в цикле (рис. 2.3).

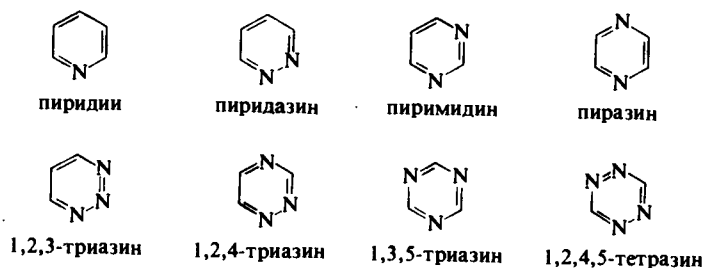


Рис. 2.3. Известные азапроизводные бензола.

Пониженная π -электронная плотность на углеродных атомах кольца пиридина по сравнению с атомами углерода в бензоле, особенно в положениях 2 и 4, показана на рис. 2.4. По мере увеличения числа атомов азота в цикле понижение электронной плотности на атомах углерода становится более заметным. Поэтому ароматические гетероциклы такого типа часто относят к π -дефицитным гетероциклическим соединениям.

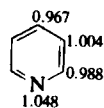


Рис. 2.4. Распределение π -электронной плотности в пиридине (расчеты по методу MO ab initio) [3].

Азот — единственный элемент второго периода периодической системы, который может заменить группу СН в бензоле с образованием незаряженного ароматического гетероцикла. В случае кислорода образуется только положительно заряженная частица — катион пирилия. То же самое происходит и с участием атома серы. Однако другие элементы IV и V групп периодической системы могут образовывать незаряженные гетероциклические системы этого типа; некоторые примеры приведены на рис. 2.5. Обзоры по свойствам «гетеробензолов», содержащих атомы элементов V группы, см. [4, 5].

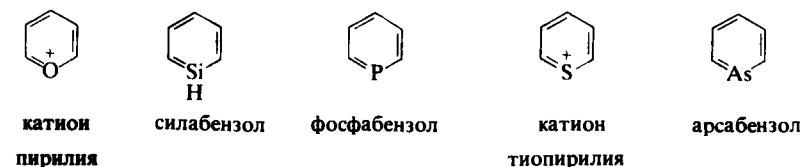


Рис. 2.5. Гетеробензолы, содержащие атомы, отличные от азота.

Все эти циклические системы носят ароматический характер (критерии будут обсуждены в разд. 2.2).

2.1.2. ПЯТИЧЛЕННЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Плоские ненасыщенные гетероциклические соединения, содержащие пять атомов, могут быть отнесены к ароматическим системам, если они имеют единый цикл р-орбиталей, содержащий шесть электронов. Карбоциклическим аналогом подобных гетероциклов может служить анион циклопентадиенила, который представляет собой плоский пятиугольник с пятью sp^2 -гибридизованными атомами углерода и циклической системой пяти р-орбиталей, содержащих шесть электронов (рис. 2.6, а). В качестве примера пятичленного ароматического гетероцикла приведем *пиррол*. Молекула пиррола плоская, что свидетельствует о sp^2 -гибридизации атома азота. Три σ -связи азота лежат в плоскости кольца, а р-орбиталь, перпендикулярная плоскости, несет свободную пару электронов. Эта р-орбиталь атома азота взаимодействует с четырьмя π -орбиталями атомов углерода с образованием циклической π -электронной системы, состоящей из пяти р-орбиталей, но содержащей в общей сложности шесть электронов (рис. 2.6, б).

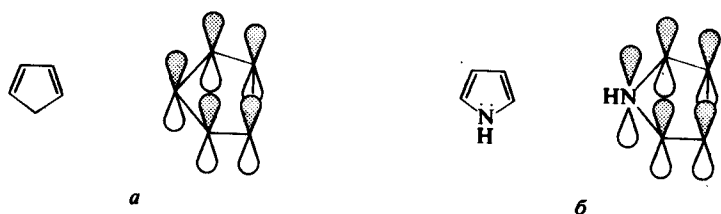
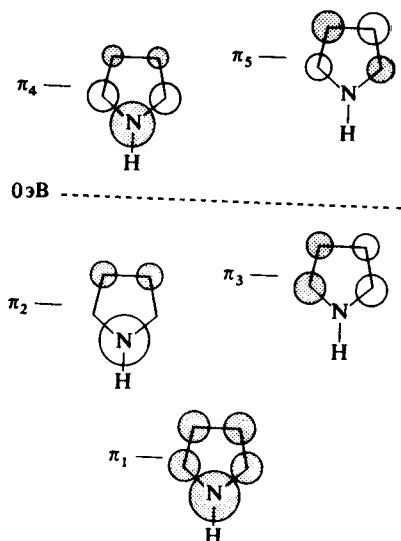
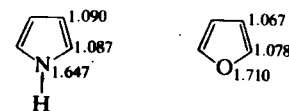


Рис. 2.6. Изображение структур аниона цикlopentadiенила (а) и пиррола (б).

Рис. 2.7. π -Молекулярные орбитали пиррола.

π -Молекулярные орбитали пиррола показаны на рис. 2.7. Возмущение, вызванное введением гетероатома, рассматривают как расщепление уровней π_2 и π_3 с понижением энергии орбитали π_2 , которая имеет большой коэффициент на атоме азота. Это расщепление уровней можно себе представить как отражение частичной локализации неподеленной пары на атоме азота. Рассчитанное π -электронное распределение в молекуле пиррола (рис. 2.8) показывает, что циклическая система электроноизбыточна (шесть электронов распределены на пяти атомах), и четыре атома углерода обладают большей π -электронной плотностью, чем атомы бензола, хотя все-таки наибольшая π -электронная плотность сосредоточена на атоме азота.

Рис. 2.8. Рассчитанные π -электронные плотности в молекулах пиррола [6] и фурана [7].

Группа пятичленных ароматических гетероциклов насчитывает гораздо больше представителей, чем группа шестичленных, так как один атом цикла должен быть двухвалентным, и поэтому большее число гетероатомов может быть включено в пятичленный цикл. Например, атом кислорода может заменить группу СН в анионе цикlopentadiенила. Гетероцикл *фуран* представляет собой плоскую молекулу, имеющую подобный пирролу тип делокализованной структуры, где одна из неподеленных пар электронов кислорода участвует в образовании ароматического секстета. Но делокализация в молекуле фурана не столь эффективна, как в молекуле пиррола, поскольку атом кислорода более электроотрицателен и сильнее удерживает свою неподеленную пару (рис. 2.8). *Тиофен*, в котором неподеленная пара атома серы вовлечена в ароматический секстет, также может быть отнесен к ароматическим системам. Другие элементы V и VI групп периодической системы могут подобным же образом участвовать в образовании гетероароматических соединений. Кроме того, незаряженные ароматические гетероциклы могут быть образованы заменой одной или более оставшихся групп СН на атом азота.

Примеры пятичленных гетероциклов представлены на рис. 2.9.

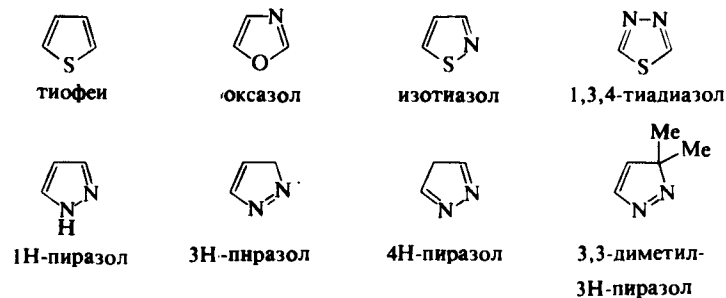


Рис. 2.9. Некоторые ароматические пятичленные гетероциклы и неароматические пиразолы.

Соединения, приведенные в первом ряду, представляют собой ароматические соединения, в которых неподеленная пара электронов атомов кислорода или серы участвует в делокализованном π -электронном секстете. Во втором ряду изображены три таутомерные формы пиразола. Из них только 1Н-пиразол ароматический, остальные 3Н- и 4Н-таутомеры содержат sp^3 -гибридизованный атом углерода в кольце, в результате чего не происходит циклической делокализации. Такие таутомеры обычно очень нестабильны, если таутомерию не блокировать, как, например, в 3,3-диметил-3Н-пиразоле.

Повышенная по сравнению с бензолом π -электронная плотность на атомах углерода в пирроле и фуране (рис. 2.8) обуславливает отнесение этой группы гетероциклов к π -избыточным гетероциклическим соединениям. Следует отметить, что для циклических систем подобного типа, содержащих дополнительные атомы азота в кольце, электронодефицитность атомов углерода повышается с увеличением числа атомов азота.

2.1.3. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ

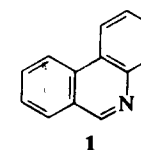
Критерии ароматичности, определяемые правилом Хюккеля, строго применимы только для моноциклических соединений. Однако давно было признано, что соединения, структура которых представляет собой бензольное кольцо, конденсированное с другой ароматической циклической системой, обладают ароматическими свойствами, хотя и в модифицированном виде. В нафталине, например, связь C_1-C_2 короче, чем C_2-C_3 , поэтому в этой молекуле утрачивается шестиугольная симметрия бензола. Во многих замещенных нафталинах наблюдаются значительные отклонения от



Рис. 2.10. Бензоконденсированные шестичленные азотсодержащие ароматические гетероциклы.

плоской структуры из-за стерических взаимодействий заместителей в положениях 1 и 8. Однако нафталины в значительной степени сохраняют типичные свойства бензойной системы и их можно рассматривать как ароматические. Таким образом, конденсированные с молекулой бензола аналоги шести- и пятичленных ароматических гетероциклов наиболее удобно считать ароматическими системами.

Конденсированные с бензолом шестичленные азотсодержащие ароматические соединения представлены на рис. 2.10. В этих соединениях, подобно нафталину, чередуются длины связей в соответствии со структурой Кекуле. Это обуславливает частичную локализацию связей, что отражается на их химических свойствах (гл. 5). Локализация связей наиболее ярко выражена для дибензоконденсированных гетероароматических соединений, таких, как, например, фенантридин (1).



Некоторые бензоконденсированные пятичленные гетероароматические соединения изображены на рис. 2.11. Наиболее важный из них — индол. Он представляет собой почти плоское соединение с чередующимися связями в соответствии со структурой Кекуле. Соединения, аннелированные по «длинной» связи $C-C$, такие, как изоиндол и изобензофуран, проявляют гораздо меньший ароматический характер, чем другие конденсированные гетероциклы, как будет показано в разд. 2.2.

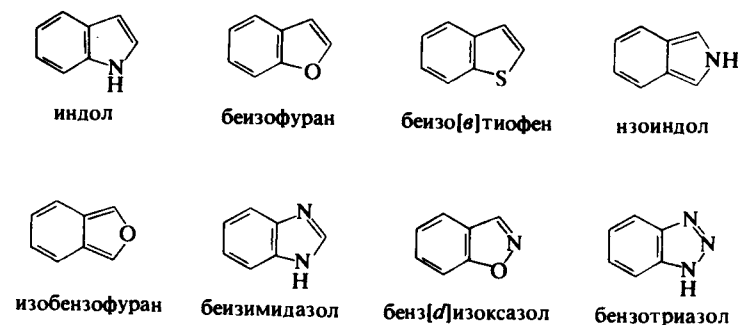
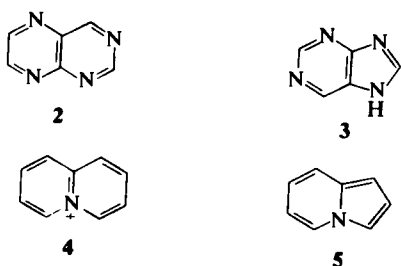


Рис. 2.11. Пятичленные бензоконденсированные гетероциклы.

2.1.4. ДРУГИЕ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Существует огромное разнообразие гетероциклических соединений, которые образуются за счет аннелирования двух моноциклических гетероароматических систем. Сочленение двух шестичленных ароматических циклов по связи C—C приводит к структурам, аналогичным нафталину. Примером может служить птеридин (2). В результате подобного аннелирования шестичленной и пятичленной гетероароматических систем образуются соединения, аналогичные структурам, представленным на рис. 2.11, наиболее важным из которых можно назвать пурин (3).



Сочленение циклов по связи C—N также приводит к структурам, которые могут быть отнесены к ароматическим, например катион хинолизиния (4). Соединение пяти- и шестичленных циклов по связи C—N приводит к серии нейтральных бициклических структур типа индолизина (5). Отнесение этих соединений к ароматическим основано на том, что они плоские и содержат в общей сложности десять π -электронов, что согласуется с правилом Хюккеля для $n = 2$. Эти и другие сопряженные гетероциклические системы будут обсуждены в разд. 2.3.

2.2. НЕКОТОРЫЕ КРИТЕРИИ АРОМАТИЧНОСТИ В ГЕТЕРОЦИКЛАХ [8]

2.2.1. Длины связей

Основным свойством ароматических соединений можно назвать то, что длины связей в циклах составляют среднее между значениями длин одинарных и двойных связей. В молекуле бензола все длины связей равны (1,395 Å), тогда как в сопряженных ацикличе-

ских полиенах они чередуются. В бутадиене, например, длина связи C₁—C₂ составляет 1,34 Å, а длина связи C₂—C₃ — 1,48 Å. Как правило, длины связей имеют тенденцию к чередованию в неароматических соединениях, а не в ароматических структурах. Типичные значения длин наиболее важных связей ациклических соединений приведены в табл. 2.1. Эти значения могут быть сопоставлены с величинами длин связей в некоторых гетероароматических системах, как показано на рис. 2.12.

Таблица 2.1. Типичные длины одинарных и двойных связей (Å) между sp²-гибризованными атомами [9, 10]

| | | | |
|-----|------|-----|------|
| C—C | 1,48 | C=C | 1,34 |
| C—N | 1,45 | C=N | 1,27 |
| C—O | 1,36 | C=O | 1,22 |
| C—S | 1,75 | C=S | 1,64 |
| N—N | 1,41 | N=N | 1,23 |

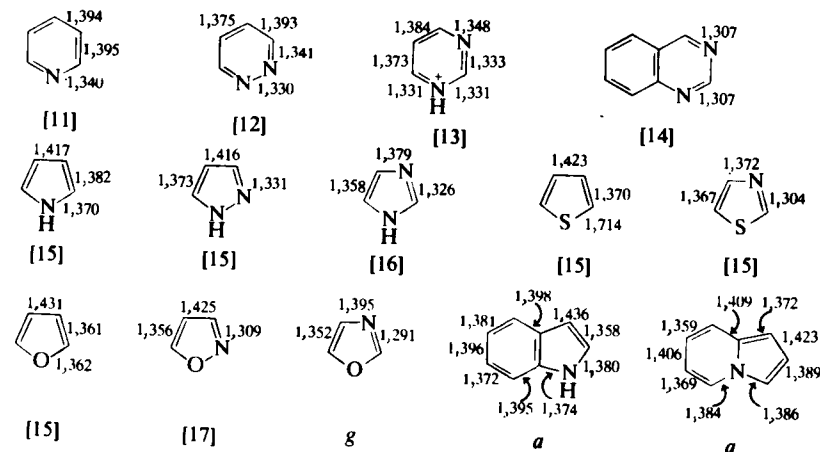


Рис. 2.12. Длины связей (Å) в некоторых гетероароматических соединениях. а — средние значения по данным рентгеноструктурных исследований производных.

Длины связей в четырех шестичленных гетероциклах, показанных на рис. 2.12, будут промежуточными между значениями для одинарных и двойных связей. Длины связей C—C в трех шестичленных моноциклах различаются незначительно и близки к значениям для бензола. На этом основании мы можем сделать вывод, что в этих соединениях существует значительная циклическая дело-

кализация π -электронов. Для пятичленных гетероциклов мы видим существенное чередование связей. Поскольку в молекулах содержатся различные гетероатомы, было бы неправомерно сравнивать длины связей, но можно сказать, что в кислородсодержащих гетероциклах в большей степени выражена локализация связей. Однако и в этих соединениях длины связей отличаются от длин связей «чистых» одинарных и двойных связей. Во всех этих пятичленных гетероциклических системах существует циклическая делокализация, но она меньше, чем для шестичленных гетероциклов. В двух представленных пятичленных бициклических системах (индоле и индолизине) степень локализации связей гораздо выше, чем, например, в пирроле, и эта закономерность наблюдается и в случае других конденсированных систем по сравнению с их моноциклическими аналогами.

Порядок связи можно иногда оценить с помощью вицинальных констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) в спектрах ПМР. Например, КССВ J_{ab} и J_{bc} на соседних атомах углерода a , b и c , удаленных от гетероатома, должны быть равны, если связи C_a-C_b и C_b-C_c равны по длине. Значение отношения $J_{ab} : J_{bc}$ должно находиться в интервале от 0,5 до 1,0 в зависимости от степени чередования связей. Сравнивая эти величины в серии подобных соединений, можно определить значения степени локализации связей. Например, изменения в отношении $J_{ab} : J_{bc}$ для четырех соединений, представленные на рис. 2.13, позволяют оценить степень фиксации связей в изоиндоле, для которого невозможно получить данные с помощью рентгеноструктурного анализа [18, 19].

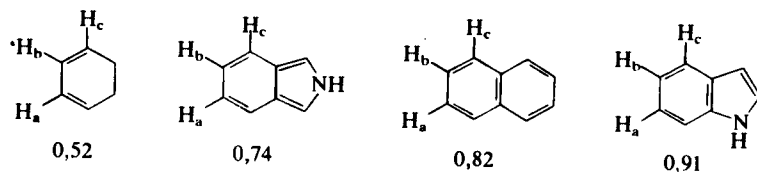


Рис. 2.13. Изменения отношения $J_{ab} : J_{bc}$ в зависимости от структуры.

2.2.2. ЭФФЕКТЫ КОЛЬЦЕВЫХ ТОКОВ И ХИМИЧЕСКИЕ СДВИГИ В СПЕКТРАХ ПМР

Химические сдвиги сигналов протонов в бензолах больше, чем в аналогичных ациклических полиенах. В частности, это приписывают влиянию «диамагнитного кольцевого тока» (обзоры см. [20—22]). Когда раствор бензоидного соединения помещают в магнит-

ное поле, молекулы выстраиваются под правильными углами к полю, и возникает диамагнитный кольцевой ток из-за наличия делокализованных π -электронов. Это создает вторичное магнитное поле, которое противоположно приложенному полю внутри цикла, но усиливает его вне цикла (рис. 2.14). Таким образом, ядра водорода, лежащие в области выше или ниже центра кольца, экранированы, а лежащие на периферии — дезэкранированы. Изменения труднее наблюдать в спектрах ^{13}C -ЯМР, так как химические сдвиги ^{13}C гораздо больше, и дополнительное экранирование и дезэкранирование, вызванное кольцевым током, относительно менее заметно.

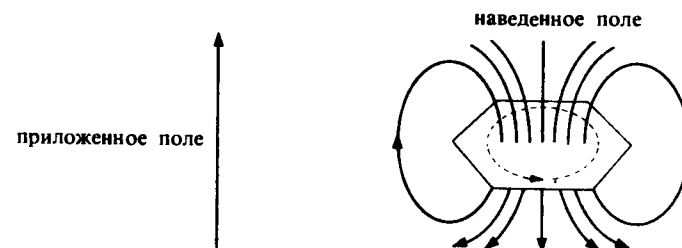


Рис. 2.14. Поле, наведенное диамагнитным кольцевым током.

Существование диамагнитного кольцевого тока, проявляющееся в экранирующем и дезэкранирующем влиянии на химические сдвиги протонов, было предложено считать диагностическим тестом на ароматический характер соединения. Это оправдано тем, что установлена теоретическая связь между диамагнитной восприимчивостью и энергией резонанса (разд. 2.5) [23]. Но этот критерий следует использовать с осторожностью, так как эффекты кольцевого тока возрастают с увеличением размера цикла и, следовательно, довольно значительны в больших аннуленах и гетероаннуленах. С практической точки зрения, для того чтобы обнаружить экранирование и дезэкранирование, необходимо иметь для сравнения подходящие неароматические эталонные соединения, а такие соединения нелегко найти для некоторых гетероциклических систем. На химические сдвиги оказывают влияние некоторые другие факторы, помимо диамагнитного кольцевого тока, как, например, нарушение распределения π -электронов гетероатомом и влияние природы растворителей. Величины химических сдвигов для многих гетероциклов сильно зависят от природы растворителя. Однако мы можем видеть качественное влияние кольцевых токов, сравнивая спектры ПМР пиридина, фурана и тиофена и их дигидроаналогов (рис. 2.15).

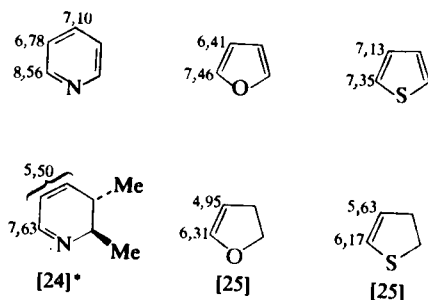


Рис. 2.15. Сравнение химических сдвигов ароматических и неароматических гетероциклов (* в бензольном растворе).

Сравнения с неароматическими системами такого типа подвергаются критике [26], поскольку действительно трудно подобрать подходящие модельные соединения для некоторых простых гетероциклов, таких, как, например, пиррол. Используются не прямые методы оценки влияния диамагнитного кольцевого тока: например, величины химических сдвигов метильных групп гетероциклов, приведенные на рис. 2.16, сравнивали со значениями, рассчитанными для линейных моделей [26]. Наблюдаемые сдвиги в слабое поле были приняты критерием оценки относительной ароматичности гетероциклов. Однако в основном «эффект кольцевого тока» следует рассматривать скорее как качественный индикатор ароматичности, чем количественный.

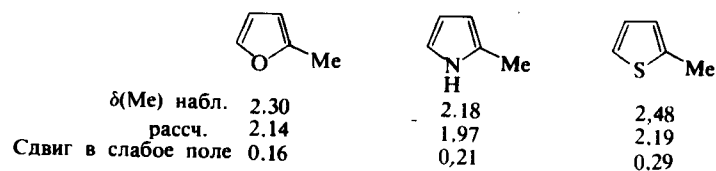


Рис. 2.16. Влияние кольцевого тока на метильные заместители.

2.2.3. ДРУГИЕ ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОННОГО СТРОЕНИЯ

Существует несколько экспериментальных методов изучения электронных энергетических уровней или распределения электронной плотности. Они не могут считаться критериями ароматичности, но обеспечивают независимые экспериментальные оценки состоятельности расчетов энергий молекулярных орбиталей гетероциклов.

Ультрафиолетовые спектры поглощения в течение многих лет используют как качественный метод для определения подобия характера связей в различных соединениях. Спектры некоторых гетероароматических соединений в сравнении со спектрами бензола и нафталина представлены в табл. 2.2. Области, которые определяются $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами, подобны таковым для карбоциклических аналогов, хотя спектры многих гетероциклов содержат дополнительные энергетические переходы, которые можно приписать $n \rightarrow \pi^*$ -поглощению.

Таблица 2.2. УФ-спектры некоторых гетероциклических соединений (в алифатических углеводородных растворителях) [27]

| Гетероцикл | $\pi \rightarrow \pi^*$ | | $n \rightarrow \pi^*$ | |
|------------------|------------------------------|------------------|------------------------------|-----------------|
| | $\lambda_{\text{макс}}$, нм | $\log \epsilon$ | $\lambda_{\text{макс}}$, нм | $\log \epsilon$ |
| (Бензол) | 256 | 2,40 | | |
| Пиридин | 251 | 3,30 | 270 | 2,65 |
| Пиридазин | 246 | 3,11 | 340 | 2,50 |
| Пиримидин | 243 | 3,31 | 298 | 2,51 |
| Пиразин | 260 | 3,75 | 328 | 3,02 |
| 1,2,4,5-Тетразин | 252 | 3,33 | 542 | 2,92 |
| (Нафталин) | 219, 275, 311 | 5,10, 3,75, 2,39 | | |
| Хинолин | 225, 270, 313 | 4,48, 3,59, 3,37 | | a |
| Изохинолин | 217, 266, 317 | 4,57, 3,61, 3,49 | | a |
| Хиназолин | 220, 267, 311 | 4,61, 3,45, 3,32 | 330 | 2,30 |
| 1,5-Нафтиридин | 206, 257, 308 | 4,73, 3,69, 3,84 | 330 | 2,70 |
| Индол | 215, 226, 279 | 4,38, 3,70, 3,62 | | |

* Скрыт длинноволновым $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходом.

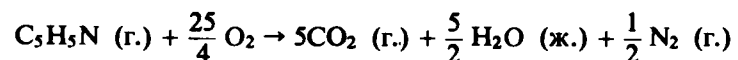
Энергетические уровни заполненных молекулярных орбиталей могут быть рассчитаны с помощью *фотозлектронной спектроскопии* [28]. Электроны выбрасываются с занятых молекулярных орбиталей при облучении молекул ультрафиолетовым светом высокой энергии в газовой фазе. Энергии этих электронов непосредственно связаны с потенциалами ионизации, обусловленными удалением электронов с различных молекулярных орбиталей. Анализ спектров включает определение спектральных областей электронных состояний молекулярных ионов и, следовательно, идентифика-

цию орбиталей, с которых произошло испускание электронов. Таким образом, метод служит экспериментальным тестом для предсказанных изменений в уровнях связей серии гетероциклических соединений. Например, были получены [4] аналоги пиридина, в которых атом азота был заменен другими элементами V группы (P, As, Sb, Bi). Изучение фотоэлектронных спектров показало, что π -связывание в этих соединениях подобно π -связыванию в молекулах бензола и пиридина. π -Связывающие орбитали напоминают те, которые показаны на рис. 2.2. Энергии ионизации, связанные с уровнем π_2 (рис. 2.2), уменьшаются с увеличением размера гетероатома, так как он становится более электроположительным. Фотоэлектронный спектр силабензола также соответствует ожидаемому для бензольного аналога [29].

Дополнительный метод, дающий возможность измерить сродство к электрону и оценить энергетические уровни незанятых орбиталей, известен как *спектроскопия электронного пропускания* [30]. Электрон из электронного пучка временно захватывается незанятой орбиталью молекулы, и образуется анион с очень коротким временем жизни (10^{-12} — 10^{-15} с). Величины, характеризующие сродство к электрону, получают, анализируя изменение в спектре электронного рассеяния. Этим методом было определено сродство к электрону некоторых ароматических гетероциклов [30]. С помощью этих методов были подтверждены данные, рассчитанные исходя из энергий π -орбиталей ароматических гетероциклов (представлены на рис. 2.2 и 2.7).

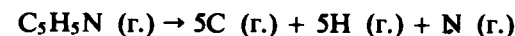
2.2.4. ТЕРМОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АРОМАТИЧНОСТИ: ЭМПИРИЧЕСКИЕ ЭНЕРГИИ РЕЗОНАНСА [31]

Для оценки стабилизации ароматических соединений обычно используют два термодимических метода: измерение стандартной энтальпии сгорания и стандартной энтальпии гидрирования. Теплота сгорания пиридина, например, представляет собой изменение энтальпии в соответствии с уравнением



и значение может быть определено экспериментально с помощью калориметрии. Метод также может быть применен для определения экспериментального значения теплоты образования соединения.

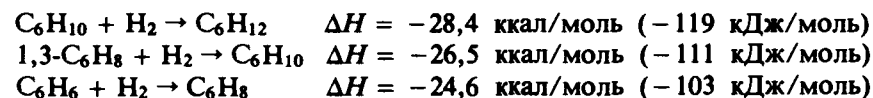
Атомная теплота образования пиридина представляет собой изменение энтальпии в соответствии с уравнением



Величина может быть получена из теплоты сгорания, если использовать известные величины теплот сгорания и атомизации углерода, водорода и азота (обзор см. [32]).

Теплота образования может быть рассчитана сложением индивидуальных значений энергий связей для молекулы: для пиридина это должны быть значения, соответствующие локализованной структуре (структуре Кекуле). Разница между экспериментальной (численно меньшей) и рассчитанной величинами и будет мерой стабилизации делокализованной системы; она называется *эмпирической энергией резонанса*. Полученные значения зависят от величин энергий связей, используемых в расчете, а также от выбора модельной системы «локализованной связи».

Теплоты гидрирования ароматических соединений можно использовать для расчета эмпирических энергий резонанса путем сравнения с экспериментальными значениями для подходящих модельных соединений. Например, сравним теплоту гидрирования бензола [$\Delta H = -49,7$ ккал/моль (-208 кДж/моль)] с таковой для 3 молей циклогексена [$\Delta H = -28,4$ ккал/моль (-119 кДж/моль), $3\Delta H = -85,3$ ккал/моль (-357 кДж/моль)]. Разница 35,6 ккал/моль (149 кДж/моль) соответствует эмпирической энергии резонанса бензола. Немного иное значение получают, если модельную систему выбирают другим способом. Так, значения теплот гидрирования первой и второй двойных связей 1,3-циклогексадиена экстраполируют и получают величину теплоты гидрирования при добавлении третьего моля водорода к гипотетическому «циклогексатриену». Сумму трех значений затем принимают за величину для локализованной модели, как показано ниже (рассчитано экстраполяцией):



Суммарная теплота гидрирования этой локализованной модели составляет $-79,5$ ккал/моль (-333 кДж/моль), и, таким образом, эмпирическая энергия резонанса бензола равна 29,8 ккал/моль (125 кДж/моль).

Однако совершенно ясно, что не стоит придавать слишком большого значения абсолютным величинам энергий резонанса. Величи-

ны, полученные подобными методами для серии соединений, могут давать только приемлемую относительную оценку степени стабилизации. Большинство значений для гетероциклических соединений основано на величинах теплот сгорания, так как многие модельные системы, необходимые для измерения теплот гидрирования, трудно доступны. Литературные данные различаются в очень широком диапазоне, главным образом из-за выбранных значений энергий связей. Некоторые сравнимые значения (полученные подобными методами) представлены в табл. 2.3.

Таблица 2.3. Эмпирические энергии резонанса [33, 34]

| Соединение | Энергия резонанса | |
|------------|-------------------|----------|
| | ккал/моль | кДж/моль |
| Бензол | 35,9 | 150 |
| Пиридин | 27,9 | 117 |
| Хинолин | 48,4 | 200 |
| Пиррол | 21,6 | 90 |
| Индол | 46,8 | 196 |
| Тиофен | 29,1 | 122 |
| Фуран | 16,2 | 68 |

2.2.5. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОРБИТАЛИ И ЭНЕРГИЯ ДЕЛОКАЛИЗАЦИИ

Рассмотрим гетероциклы, полностью ненасыщенные и плоские или почти плоские, с замкнутым циклом атомов с взаимодействующими р-орбиталями. В приближении Хюккеля электроны на π -молекулярных орбиталях рассматриваются отдельно от электронов, расположенных на σ -орбиталях. Энергии π -молекулярных орбиталей могут быть выражены с помощью двух констант. Первая, *кулоновский интеграл*, обозначаемый символом α , отражает приближенное значение силы притяжения электрона отдельного атома. В углеродной π -электронной системе α представляет собой энергию электрона на изолированной р-орбитали до перекрывания. Вторая константа, *резонансный интеграл*, означает меру стабилизации, достигаемую при взаимодействии соседних р-орбиталей. Эту величину обозначают символом β .

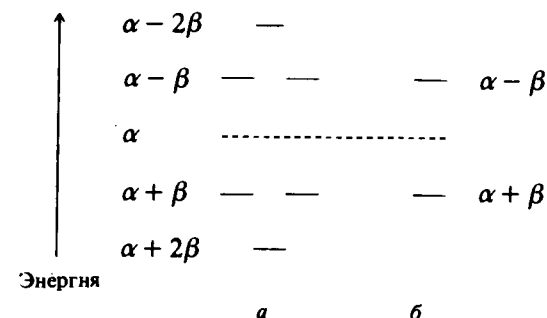


Рис. 2.17. Хюккелевские энергии π -орбиталей бензола (а) и этилена (б).

Величины энергий шести π -орбиталей бензола, рассчитанные по методу Хюккеля, приведены на рис. 2.17, а. Две π -орбитали этилена представлены для сравнения на рис. 2.17, б. Шесть π -электронов, занимающих три связывающие орбитали бензола, имеют суммарную энергию ($6\alpha + 8\beta$), тогда как шесть π -электронов на трех изолированных связывающих орбиталях этилена будут иметь общую энергию ($6\alpha + 6\beta$). Таким образом, π -электронная система бензола более стабильна на величину 2β , которую называют *энергией делокализации* бензола. Очевидно, что энергия делокализации будет такой же и для пиридина, и для других шестичленных гетероциклов, если игнорировать эффект, возникающий при замене атома углерода на атом азота. На практике такие эффекты могут быть компенсированы использованием параметров, вносящих поправку на неравномерное распределение π -электронной плотности.

Эта энергия делокализации не соответствует эмпирической энергии резонанса, так как последняя рассчитывается для модели с чередующимися длинами связей, а первая основывается на гипотетической модели локализации с геометрией, идентичной геометрии делокализованной системы. Для того чтобы установить соотношение между ними, мы должны к эмпирической энергии резонанса добавить энергию, необходимую для сжатия структуры с чередующимися простыми и кратными связями до структуры с нечередующимися связями. Эта *энергия деформации*, рассчитанная для бензола, составляет 27 ккал/моль (113 кДж/моль), т. е. весьма существенную величину по сравнению с эмпирической энергией резонанса. Следовательно, полезнее признать, что энергии делокализации представляют собой относительные величины, чем определять их численные значения.

2.2.6. РАССЧИТАННЫЕ ЭНЕРГИИ РЕЗОНАНСА [35]

Проблема измерения ароматической стабилизации на основании модели простой сопряженной π -электронной системы состоит в том, что «энергия делокализации» не является уникальным свойством циклических систем. Например, на основе простого метода МО Хюккеля можно показать, что энергия делокализации бутадиена составляет $0,472\beta$; другие ациклические сопряженные системы также имеют некоторую энергию делокализации. Пытаясь найти меру ароматичности, необходимо оценивать *дополнительный* вклад в общую энергию делокализации вследствие того, что соединение имеет циклическую структуру. В связи с этим было высказано предположение [36], что при расчете энергии резонанса следует использовать энергии связей *неароматических* систем, а не *сопряженных* систем в качестве эталонных структур. Было показано, что энергия π -связи линейных полиенов прямо пропорциональна длине цепи. Каждая дополнительная «простая» или «двойная» связь С—С в полиене вносит в общую π -энергию такой же вклад, как и в случае бутадиена или гексатриена. Это, конечно, не означает, что отсутствует сопряжение, но показывает, что сопряжение также влияет на энергию связи в нециклических системах. Следовательно, можно рассчитать «эталонные» энергии π -связей для любой циклической или ациклической π -системы, складывая величины, соответствующие определенным типам связей. Этот аддитивный принцип применим к π -связям с гетероатомами в такой же степени, как и к связям углерод — углерод.

Циклические системы, в которых наблюдается *дополнительная* энергия π -связи по сравнению с рассчитанными эталонными величинами, называют «ароматическими». Дополнительная энергия стабилизации была названа «резонансной энергией Дьюара» [35], но принцип расчета энергий резонанса был принят позднее [37]. Альтернативное определение энергий резонанса см. [38]. Циклические системы, энергии резонанса которых близки к нулю [не более 2,5 ккал/моль (10 кДж/моль)], относят к «неароматическим». Несколько циклических систем, для которых рассчитанная энергия резонанса имеет отрицательную величину (они обладают меньшей энергией связи, чем эталонная структура), называют «антиароматическими». Эта классификация будет обсуждена в разд. 2.3.

Энергии резонанса, основанные на модели Дьюара, можно считать методом МО Хюккеля, несмотря на то, что метод игнорирует σ - и π -взаимодействия. Это обусловлено тем, что σ - и π -вкла-

ды в энергию связи прямо пропорциональны порядку данной связи. Следовательно, π -резонансные энергии прямо пропорциональны общим энергиям резонанса [39]. Что касается связей с гетероатомом, то величины кулоновского и резонансного интегралов необходимо модифицировать. При этом должны быть получены величины, наилучшим образом совпадающие с экспериментальными значениями теплот атомизации известных соединений, которые затем используют для расчета энергий различных типов π -связей в единицах измерения резонансного интеграла β . Общую энергию π -связи эталонной структуры (т. е. структуры с преобладающей валентностью) рассчитывают сложением вкладов индивидуальных связей, которые затем сравнивают с общей энергией π -связи, вычисленной по методу МО Хюккеля.

Для того чтобы провести сравнение ароматичности других гетероциклов, удобно рассчитывать энергию резонанса на один π -электрон (РЭЭ) путем деления энергии резонанса на число π -электронов в молекуле. Для известных систем эти значения хорошо коррелиру-

Таблица 2.4. Резонансные энергии в расчете на один π -электрон (РЭЭ) и энергии ароматизации некоторых гетероциклических соединений^a

| Гетероцикл | РЭЭ (β) | Литература | Энергия ароматизации, кДж/моль ^b |
|----------------|-----------------|------------|---|
| Пиридин | 0,058 | 40 | 107 |
| Пиримидин | 0,049 | 40 | 104 |
| Пиразин | 0,049 | 40 | 103 |
| Хинолин | 0,052 | 40 | — |
| Изохинолин | 0,051 | 40 | — |
| Пиррол | 0,039 | 41 | 94 |
| Пиразол | 0,055 | 40 | — |
| Имидазол | 0,042 | 40 | — |
| Тиофен | 0,032 | 42 | 69 |
| Фуран | 0,007 | 41 | 51 |
| Индол | 0,047 | 41 | — |
| Бензофуран | 0,036 | 41 | — |
| Бензо[b]тиофен | 0,044 | 42 | — |
| Изондол | 0,029 | 41 | — |
| Изобензофуран | 0,002 | 41 | — |
| Бензо[c]тиофен | 0,025 | 42 | — |

^a Для сравнения: для бензола значения РЭЭ и энергии ароматизации равны 0,065 и 118 соответственно, для нафталина значение РЭЭ 0,055.

^b По данным работы [43].

ют с другими критериями ароматичности; некоторые данные для важнейших гетероциклов приведены в табл. 2.4. Метод можно также использовать для предсказания степени ароматичности еще не синтезированных гетероциклических соединений. В табл. 2.4 также приведены некоторые рассчитанные значения энергий ароматизации, которые представляют собой разницу энергий аналогов с локализованными и делокализованными структурами.

2.2.7. ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

На основании всех критериев ароматичности, включая и те, которые здесь не обсуждаются, азабензолы, показанные на рис. 2.3, можно отнести к ароматическим соединениям, степень стабилизации которых подобна или несколько меньше степени стабилизации для бензола. Бензоконденсированные гетероциклы такого типа характеризуются несколько более низкой стабилизацией. Степень делокализации в пятичленных гетероциклах зависит от природы гетероатома. Фуран — гораздо более локализованная система, чем пиррол или тиофен.

Ароматический характер пятичленного цикла индола несколько меньше, чем пиррола, а анелирование молекулы бензола по связи C₃—C₄ пиррола или фурана значительно понижает ароматический характер системы, до такой степени, что изобензофуран скорее отнесется к неароматическим соединениям.

2.3. АРОМАТИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ ТИПЫ НЕНАСЫЩЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

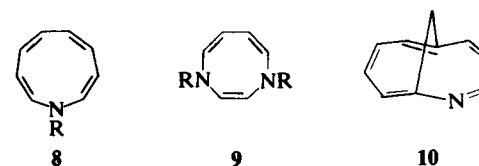
2.3.1. МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ, ПОДЧИНЯЮЩИЕСЯ ПРАВИЛУ ХЮККЕЛЯ

За последние годы синтезировано много новых гетероциклических соединений, формально подчиняющихся правилу Хюккеля. Это структуры, содержащие $(4n + 2)\pi$ -электронов в моноциклической ненасыщенной системе. Гетероатомы участвуют в образовании таких структур двумя способами: гетероатом (обычно азот) либо может быть частью формальной двойной связи, подобно атому азота в молекуле пиридина, либо может выступать в качестве донора электронной пары в π -систему молекулы, как атом азота в пирроле.

Гетероциклы типа 6 могут служить яркими примерами гетероциклических соединений второго типа, но не существует доказательства того, что плоская циклическая структура (которая формально содержала бы 6π -электронов) предпочтительна для этих соединений. Например, молекула озона нециклическая, а циклический триазиридин (6, X=Y=NCHMe₂; Z=NCO₂Et), хотя и был выделен, но стремится к быстрому раскрытию цикла, так как молекула содержит пирамидальные атомы азота [44]. Из четырехчленных циклических систем типа 7 только дитиет (X=Y=S) стабилен, но нет доказательств ароматичности этой циклической системы.



Синтезированы также гетероциклические соединения несколько иного типа, содержащие десять π -электронов. Моноциклические системы с *цис*-расположением двойных связей могут быть образованы включением одного «пиррольного» атома азота в девятичленный цикл (8) (обзор см. [45]) либо двух — в восьмичленный цикл (9) [46]. Несмотря на возникающее напряжение, оба типа соединений достигают достаточной планарности для поддержания кольцевого тока, если только заместители R не обладают сильными электроакцепторными свойствами. При наличии акцепторных заместителей предпочтительной оказывается неплоская структура. Третий тип структуры содержит две *транс*-двойные связи, соединенные метиленовым мостиком. Примером может служить соединение 10 и его производные [47, 48], которые относят к ароматическим соединениям на основании их длин связей и данных спектров ЯМР.



Существует несколько больших «аза-аннуленов», содержащих четырнадцать [49—51] и восемнадцать [52] π -электронов в системе, в структуре которых имеются атомы азота различной гибридизации. Доказательство ароматичности этих соединений основывается главным образом на магнитном критерии. В спектре ЯМР аза[18]аннулена, представленном на рис. 2.18, наблюдается очень

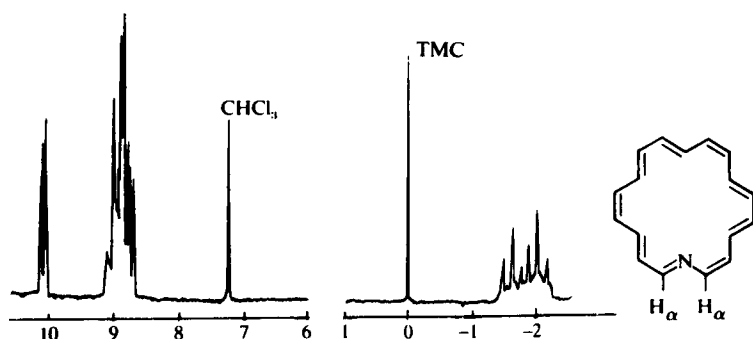
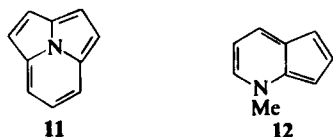


Рис. 2.18. Спектр ЯМР аза[18]аннулена [52]. Слабопольный дублет соответствует сигналу протона H_α ; сильнопольный мультиплет соответствует пяти «внутренним» атомам водорода.

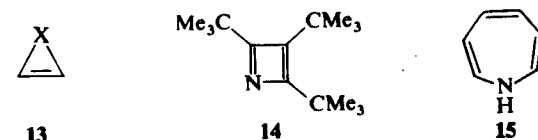
сильное разделение сигналов «внутренних» и «внешних» атомов водорода, которое характерно для больших аннуленов с диамагнитным кольцевым током.

2.3.2. ДРУГИЕ НЕНАСЫЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Существуют конденсированные гетероциклические соединения, отличные от простых, аннелированных с молекулой бензола соединений, для которых доказана циклическая делокализация. Примером может служить индолизин (5), имеющий значительную рассчитанную энергию резонанса ($PЭЭ=0,027\beta$). Подобное явление наблюдается и для стабильного соединения 11 ($PЭЭ=0,040\beta$), имеющего 10π -электронную систему. Наличие кольцевого тока в этой структуре подтверждает ее спектр ЯМР (обзор см. [53]). 10π -Электронная система циклопента[*b*]пиридина (12) также характеризуется наличием кольцевого тока [54].



Интересная особенность расчетов энергий резонанса, о которой было упомянуто в разд. 2.2, состоит в том, что для некоторых циклических систем, содержащих четыре или восемь π -электронов, было предсказано наличие отрицательных энергий резонанса. Некоторые 4π -электронные гетероциклы 13 ($X=S$ или O) были получены



на твердых матрицах при низких температурах ([55]; обзор см. [56]). Было выделено несколько стабилизированных стерическим влиянием объемных заместителей азациклобутадиенов 14 [57]. Для 1Н-азепина (15) была предсказана значительная отрицательная энергия резонанса ($PЭЭ = -0,036\beta$) в случае, если молекула плоская. Соединение было получено, но оно, вероятно, неплоское, что подтверждается спектром ЯМР, типичным для электроноизбыточных полиенов [58].

2.4. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Концепцию ароматичности первоначально связывали со стабильностью бензола и отличием его реакционной способности от реакционной способности типичных ациклических полиенов. Существует традиционная точка зрения, что ароматические соединения склонны к сохранению ароматичности, т. е. вступают в реакции замещения, а не присоединения или раскрытия цикла. Эта точка зрения имеет силу, так как склонность к сохранению циклической системы в процессе реакции обусловлена большей стабильностью такого состояния. Реакционную способность, однако, нельзя рассматривать как критерий ароматичности, так как она зависит от разницы энергий основного и переходного состояний. Например, на основании критериев, обсуждаемых в разд. 2.2, пиррол можно считать более ароматичным, чем фуран, однако пиррол более реакционноспособен по отношению к электрофилам. Это обусловлено тем, что атом азота с неподеленной парой электронов гораздо легче поляризуется, чем атом кислорода, поэтому атом азота легче отдает электрон. Силабензол (рис. 2.5) можно привести в качестве примера гетероциклического соединения, имеющего значительный ароматический характер, однако по многим признакам он обладает высокой реакционной способностью: соединение впервые удалось получить на аргоновых матрицах при 10 К. Его можно назвать «неактивным» только по сравнению с соединениями, содержащими изолированные π -связи углерод — кремний.

Гетероароматические соединения значительно различаются по своей активности по отношению к реагентам различных типов, им также свойственна регноселективность по определенным положениям циклической системы. Очевидно полезно основываться на определенных теоретических предпосылках для объяснения и предсказания этих важных аспектов их химии. Попытки обобщенного объяснения реакционной способности гетероароматических соединений в растворах сталкиваются с определенными трудностями. Теория, игнорирующая роль растворителей, нежизнеспособна: образование водородной связи с молекулами растворителя оказывает явное влияние на реакционную способность ароматических субстратов. Реакционная способность в газовой фазе иногда существенно отличается от реакционной способности в растворе, в частности, в случае пятичленных гетероароматических соединений (обзор см. [59]). Другая важная проблема связана с реакциями замещения: место расположения входящей группы в выделенном соединении не всегда соответствует месту первоначальной атаки. В качестве примера можно привести атаку некоторыми электрофилами азотсодержащих гетероциклов, где первоначально происходит быстрая, но обратная атака по атому азота, однако электрофил впоследствии образует связь с атомом углерода.

Учитывая все вышесказанное, мы можем выделить два основных подхода к объяснению относительной реакционной способности различных гетероциклов и регноселективности процессов.

1. Первый подход основывается на некоторых свойствах основного состояния гетероциклов. Например, рассматривая атаку положительно заряженным электрофилом π -электронной системы гетероцикла, следует учитывать общее распределение π -электронной плотности невозбужденной молекулы гетероцикла. В этом случае положение с наивысшей электронной плотностью и будет местом первоначальной атаки. Взаимодействие с более «мягкими», более поляризуемыми реагентами удобно рассматривать с точки зрения энергии и коэффициентов так называемых *граничных молекулярных орбиталей* гетероциклического соединения (обзор см. [60]) — высших занятых (ВЗМО) и низших свободных (НСМО) молекулярных орбиталей. Атака поляризованной молекулой электрофила включает перекрывание ВЗМО гетероцикла и НСМО электрофила. Энергия активации данного процесса определяется разницей между энергиями этих двух орбиталей: чем меньше разница, тем эффективнее перекрывание орбиталей и тем ниже энергия активации реакции. Энергии π -ВЗМО для многих гетероциклов можно опреде-

лить экспериментально, исходя из потенциалов ионизации (некоторые значения приведены в табл. 2.5). Для некоторых электрофилов можно ожидать, что они будут вступать в реакцию с тем большей скоростью, чем меньше их потенциал ионизации, т. е. чем выше энергия ВЗМО. Таким же образом можно предсказать, что атака осуществляется по месту с наибольшим коэффициентом ВЗМО. Например, из рис. 2.7 очевидно, что ВЗМО пиррола имеет наибольший орбитальный коэффициент в положениях 2 и 5; следовательно, электрофильная атака должна идти преимущественно по этим положениям.

Таблица 2.5. Потенциалы ионизации, связанные с π -ВЗМО

| Гетероцикл | Потенциал ионизации, эВ | Литература |
|---------------|-------------------------|------------|
| Бензол | 9,24 | 61 |
| Пиридин | 9,73 | 61 |
| Пиридазин | 10,61 | 61 |
| Пиримидин | 10,41 | 61 |
| Пиразин | 10,18 | 61 |
| 1,3,5-Триазин | 11,67 | 61 |
| Пиррол | 8,20 | 62 |
| Фуран | 8,90 | 62 |
| Тиофен | 8,90 | 62 |
| Пиразол | 9,15 | 63 |
| Имидазол | 8,68 | 63 |

Наоборот, нуклеофильная атака, по-видимому, включает взаимодействие НСМО гетероцикла с занятой орбиталью нуклеофила: чем ниже энергия НСМО, тем больше скорость реакции с данным нуклеофилом. Атака преимущественно идет по атому, несущему наибольший коэффициент МО.

2. Второй подход основывается на использовании интермедиа реакции в качестве подходящей модели переходного состояния. Например, в реакциях электрофильного замещения энергии промежуточных σ -комплексов можно использовать для оценки относительных энергий переходных состояний. Предполагается заключается в следующем: так как σ -комплексы, по-видимому, ближе по энергии к переходным состояниям, а не к исходным реагентам, то их относительные энергии отражают порядок энергий активации реакций такого типа (обзор количественных аспектов реакционной способности в реакциях электрофильного замещения см. [64]). Энергии ло-

кализации — это не что иное, как разница между энергиями исходных гетероциклов и комплексов переходных состояний; таким образом, относительные энергии σ -комплексов должны отражать порядок энергий локализации для серии сходных реакций замещения. Например, три σ -комплекса 16, 17 и 18 представляют собой протонированные формы пиррола, которые могут служить интермедиями при электрофильной атаке по положениям 1, 2 и 3 (рис. 2.19).

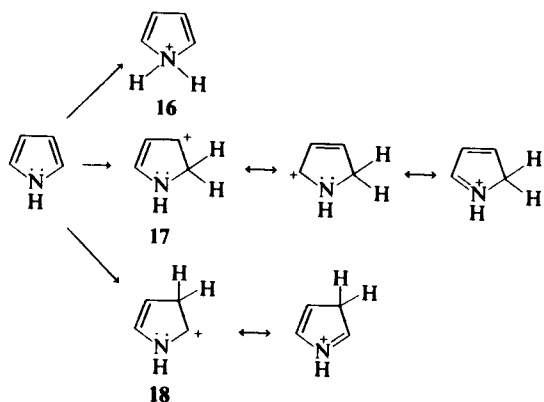


Рис. 2.19. Интермедиаы, образующиеся при протонировании пиррола.

Расчеты их энергий по методу МО показывают, что по стабильности комплексы можно расположить в следующем порядке: $17 > 18 > 16$. Этот порядок можно также качественно предсказать на основании простой теории резонанса. Как видно из рисунка, большее количество резонансных форм можно изобразить для протонированного по положению 2 пиррола (17), чем для частиц 18 или 16. Этот метод мало подходит для предсказания различий в реакционной способности гетероциклов, содержащих различные гетероатомы. За редкими исключениями, однако, приближение, основанное на рассмотрении валентных схем, лежит в основе простого общего метода предсказания относительной реакционной способности разных положений каждого отдельно взятого гетероциклического соединения. Этот метод и будет использован в последующих разделах.

2.5. ТАУТОМЕРИЯ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ [65]

Многие гетероароматические соединения могут существовать в двух или более таутомерных формах. Если в качестве альтернативных мест протонирования выступают два гетероатома, в растворе обычно устанавливается равновесие, обусловленное быстрым внутримолекулярным переносом протона между кольцевым атомом азота и атомом азота, кислорода или серы заместителя, как показано на рис. 2.20 для 2- и 4-замещенных пиридинов.

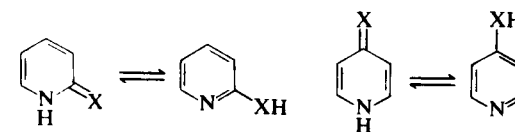
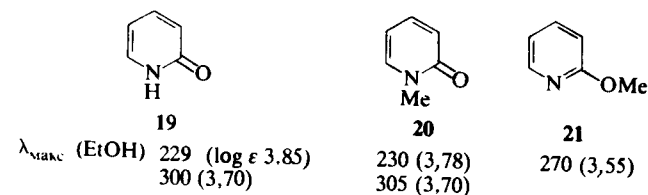


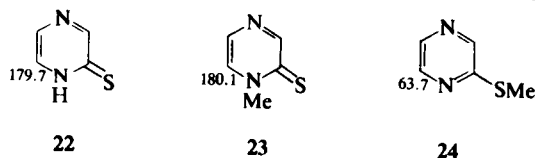
Рис. 2.20. Прототропная таутомерия 2- и 4-замещенных пиридинов ($X=NR$, O или S).

Эти равновесия особенно важны для производных пиридина и пурина, так как эти гетероциклы входят в состав нуклеиновых кислот (см. гл. 7). Если один из таутомеров преобладает в растворе, его строение можно установить сравнением ИК-, УФ- и ЯМР-спектров со спектрами подходящих алкилированных производных. Например, УФ-спектр пиридона-2 (19) очень похож на спектр 1-метилпиридона-2 (20) в различных растворителях, но существенно отличается от спектра 2-метоксипиридина (21). Таким образом, можно сделать вывод, что равновесие между пиридоном-2 и 2-гидроксипиридином сильно смещено в сторону первого (соотношение 9:1).



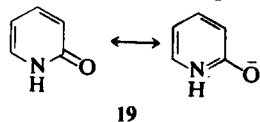
Соответствующие тионы ($X=S$) в растворе также преимущественно существуют в таутомерных формах, показанных слева на рис. 2.20, а аминопиридины ($X=NH$) — в формах, расположенных справа. Такие же таутомеры преобладают в растворах других производных шестичленных гетероароматических соединений. Напри-

мер, пиразинтион-2 (22) существует в растворе главным образом (около 97%) в показанной на схеме таутомерной форме. Это установлено сравнением его спектра ЯМР с таковыми для N-метилпроизводного 23 и S-метилпроизводного 24. ^{15}N -ЯМР служит очень хорошим методом для определения положений таких равновесий [66, 67]. Химические сдвиги для ^{15}N (по отношению к CD_3NO_2) приведены ниже для атомов N-1 в трех гетероциклах в растворе DMCO-D_6 .



На положения этих прототропных равновесий можно повлиять, изменив природу растворителя или концентрацию раствора (обзор см. [68]). Показано, что для системы 2-гидроксипиридин — пиридон-2 в очень разбавленном растворе (10 моль/л) или в газовой фазе преобладает гидрокси-форма. Пиридон-2 в неполярных растворителях ассоциируется, образуя связанный водородной связью димер, и эта форма оказывается более стабильной, чем мономер, вследствие чего она преобладает в неполярных растворителях при средних концентрациях. Для пиридона-4 невозможно предотвратить процесс ассоциации, даже при очень низких концентрациях, поэтому нельзя определить истинное положение равновесия для мономерной формы. Однако гидрокси-форма, по-видимому, наиболее стабильна в газовой фазе [69]. Полярные растворители могут влиять на положение равновесия, что обусловлено различной специфической сольватацией таутомеров: таутомеры обычно отличаются по полярности и по способности образовывать водородные связи с растворителями. Таким образом, только проводя исследования в газовой фазе, можно получить истинную информацию об отличиях в энергиях химических связей таутомеров.

Различия, в частности, обусловлены разницей в степени ароматичности таутомеров. Например, в системе 2-гидроксипиридин — пиридон-2 первый таутомер — явно ароматическое соединение с 6π -электронной системой. Пиридон-2 также сохраняет в значительной степени ароматический характер, поскольку представляет собой циклическую систему π -связей с шестью p-орбиталями.



Разница в эмпирических энергиях резонанса метилированных аналогов 20 и 21 была оценена в 6,5 ккал/моль (27 кДж/моль), что составляет около 20% эмпирической энергии резонанса бензола [70]; следовательно, 1-метилпиридон-2 имеет значительную энергию резонанса. На основе изучения влияния характера среды на положение равновесия становится ясно, что относительная ароматичность различных таутомеров не влияет на то, какая форма преобладает в растворе. Это, в основном, определяется концентрацией раствора и природой растворителя. Химические реакции смеси таутомеров не связаны с тем, какая структура преобладает, особенно если перенос протона происходит достаточно быстро.

В гетероароматических соединениях встречаются некоторые другие типы прототропной таутомерии, примеры приведены на рис. 2.21. Для 3-гидроксипиридина в растворе устанавливается равновесие с оксидом пиридиния (рис. 2.21, а), так как не существует нейтрального таутомера «пиридона». Внутримолекулярные таутомерные переходы в полностью ароматических структурах, связанные с протонированием и депротонированием различных кольцевых атомов азота, как, например, в молекуле 1,2,4-триазола (рис. 2.21, б), обычно представляют собой быстрые низкоэнергетические процессы. В противоположность этому, при протонировании и депротонировании по атому углерода требуется значительная

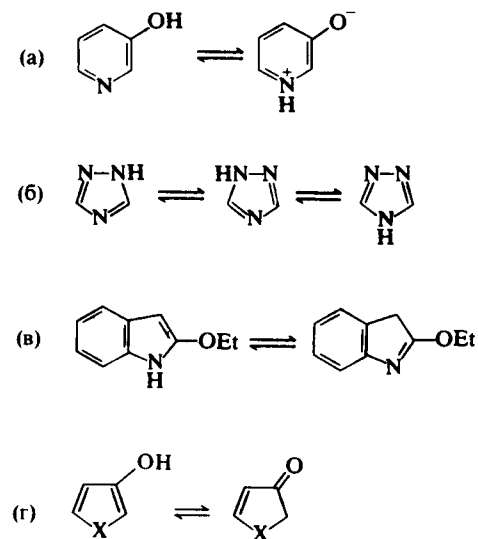


Рис. 2.21. Некоторые типы таутомерии гетероароматических соединений.

энергия активации; таутомеры, представленные на рис. 2.21, в, могут быть выделены в индивидуальном состоянии [71]. Даже енольные таутомеры замещенных пятичленных гетероциклов, показанные на рис. 2.21, г, могут быть генерированы и охарактеризованы в растворе, хотя они нестабильны. 3-Гидрокситиофен ($X=S$) выступает в качестве преобладающей формы в условиях равновесия, тогда как фуран ($X=O$) быстро таутомеризуется в более стабильную кето-форму. Кето-формы соответствующих пирролов ($X=NR$) также более стабильны [72].

При обсуждении в последующих главах таутомеры гетероароматических соединений будут изображаться и называться в соответствии со структурой преобладающей в растворе формы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. К важным группам ароматических гетероциклических соединений относятся: а) аналоги бензола, в котором одна или более групп СН заменены на атом азота, б) плоские сопряженные циклические системы, содержащие пять атомов и шесть π -электронов, и в) соединения, в которых циклические системы первых двух типов аннелированы с бензольным кольцом.

2. В качестве критериев ароматичности используют длины связей, для которых в ароматических циклах несвойственно чередование, и химические сдвиги в спектрах ПМР. С их помощью можно обнаружить существование диамагнитных кольцевых токов, которые характерны для циклической делокализованной системы, если протоны кольцевой периферии дезэкранированы, а внутренние протоны экранированы по сравнению с ациклическими моделями.

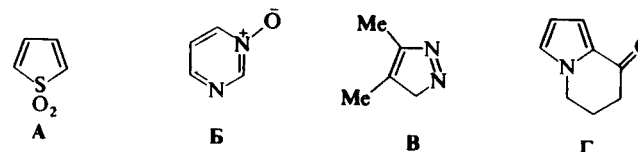
3. Величины эмпирической резонансной энергии гетероциклов обычно получают из экспериментальных теплот сгорания или рассчитывают для π -электронов, используя сопряженные, но неароматические системы в качестве моделей. Удобно пользоваться величиной резонансной энергии на один π -электрон (РЭЭ), которую можно считать относительной мерой ароматичности.

4. Правило Хюккеля, согласно которому циклические системы, содержащие $(4n + 2)\pi$ -электронов, ароматичны, можно также использовать для гетероциклов с 10, 14 и 18 π -электронами, на основании существования в их молекулах диамагнитных кольцевых токов. Соединения с 4 π -электронами редки и в значительной степени не стабильны. Потенциальные 8 π -электронные гетероциклы не планарны.

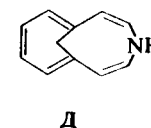
5. Шестиленные гетероароматические соединения с группами I или SH в положениях 2 или 4 существуют в растворе преимущественно в таутомерной кето- или тиокето-форме. Положения их равновесий часто значительно отличаются в газовой фазе. Пидон-2 имеет заметный ароматический характер, соединения с иногруппами в положениях 2 и 4 существуют в растворе как такие, а не в форме иминов.

ЗАДАЧИ

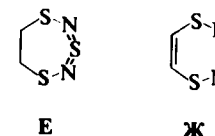
- Используя рис. 2.2, изобразите три π -связывающие молекулярные орбитали азина. Расположите их в порядке возрастания энергии. Как отличаются их энергия от энергий соответствующих π -орбиталей пиридина?
- Какие из приведенных ниже гетероциклов можно отнести к ароматическим?



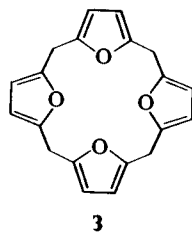
- Был синтезирован гетероцикл Д с метиленовым мостиком. Подчиняется ли π -электронная система правилу Хюккеля? Какие свойства этого соединения Вы бы предсказать?



- В то время как гетероцикл Е содержит нормальную одинарную связь углерод — углерод, а его ненасыщенный аналог Ж длина связи углерод — углерод между длинами одинарной и двойной связей; другие связи в молекуле же нельзя отнести к «чистым» простым и двойным связям. Объясните этот факт.



- Соединение З быстро окисляется при обработке хлорной кислотой и образует хлорат $[C_{20}H_{12}O_4]^{++} + 2ClO_4^-$. В ПМР-спектре соли наблюдаются сигналы при 7 и 12,13 м.д. с соотношением интегральных интенсивностей 2:1. Нарисуйте зенне катнона и объясните его быстрое образование.



6. Нарисуйте другую возможную структуру для плоского аза[18]аннулена и объясните, почему эту структуру можно исключить на основании спектра ЯМР, приведенного на рис. 2.18.

7. Для УФ-спектра системы 4-гидроксипиридин — пиридон-4 в циклогексане свойственно поглощение, характерное для кето-формы, тогда как в спектре 2,6-дипрот-бутилпроизводного наблюдаются полосы поглощения, типичные для гидрокси-формы. Объясните этот факт.

8. Нарисуйте приемлемые альтернативные таутомерные структуры следующих соединений (некоторые имеют более двух таутомеров) и в каждом случае предскажите, какая форма будет преобладать в растворе: а) 1-гидроксиизохинолиин, б) 3-аминохинолиин, в) пиримидинтол-4, г) 4-гидроксиининолин, д) 2-гидроксифуран, е) 2,4,6-тригидроксипиримидин.

ЛИТЕРАТУРА

- Garratt P.J., *Aromaticity*, Wiley-Interscience, New York, 1986.
- Cooper D.L., Wright S.C., Gerratt J., Raimondi M., *J.Chem.Soc., Perkin Trans.* 1989, Vol. 2, pp. 255, 263.
- Del Bene J.E., *J.Am.Chem.Soc.*, 1979, Vol. 101, p. 6184.
- Jutzi P., *Angew. Chem.Int.Edn.Engl.*, 1975, Vol. 14, p. 232.
- Ashe A.J., *Accounts Chem.Res.*, 1978, Vol. 11, p. 153.
- Kao J., Hinde A.L., Radom L., *Nouv.J.Chim.*, 1979, Vol. 3, p. 473.
- John I.G., Radom L., *J.Am.Chem.Soc.*, 1978, Vol. 100, p.3981.
- Katritzky A.R., Barczynski P., Musumarra G., Pisano D., Szafran M., *J.Am.Chem.Soc.*, 1989, Vol. 111, p. 7.
- Burke-Laing M., Laing M., *Acta Cryst. (B)*, 1976, Vol. 32, p.3216.
- Tables of interatomic distances and configuration in molecules and ions, *Chemical Society, London*, 1965.
- Bak B., Hansen-Nygaard L., Rastrup-Andersen J., *J.Mol.Spectroscopy*, 1958, Vol. 2, p. 361.
- Almenningen A., Bjornsen G., Ottersen T., Seip R., Strand T.G., *Acta Chem.Scand. (A)*, 1977, Vol. 31, p. 63.
- Furberg S., Aas J.B., *Acta Chem.Scand. (A)*, 1975, Vol. 29, p.713.
- Huiszoon C., *Acta Cryst. (B)*, 1976, Vol. 32, p. 998.
- Sheridan J., in *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, New York, Vol. VI, 1974, p. 53.
- Visser G.J., Voss A., *Acta Cryst. (B)*, 1971, Vol.27, p. 1802.
- Kumar A., Sheridan J., Stiefvater O.L., *Z.Naturforsch. (A)*, 1978, Bd. 33, S. 145.
- Hess B.A., Schaad L.J., *Tetrahedron Lett.*, 1977, p.535.
- Chacko E., Bornstein J., Sardella D.J., *Tetrahedron Lett.*, 1977, p. 1095.

- Harris R.K., *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Pitman, London, 1983, p. 197.
- Haddon R.C., Haddon V.R., Jackman L.M., *Top. Curr. Chem.*, 1971, Vol.16, p. 103.
- Sondheimer F., *Accounts Chem.Res.*, 1972, Vol. 5, p. 81.
- Aihara J., *J.Am.Chem.Soc.*, 1981, Vol. 103, p. 5704.
- Hasan I., Fowler F.W., *J.Am.Chem.Soc.*, 1978, Vol. 100, p. 6696.
- Abraham R.J., Sheppard R.C., Thomas W.A., Turner S., *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 1965, p. 43.
- Elvidge J.A., *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 1965, p. 160.
- Mason S.F., in *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, ed. A.R.Katritzky, Academic Press, New York, Vol. II, 1963, p. 1.
- Bock H., *Pure Appl.Chem.*, 1975, Vol. 44, p. 343.
- Maier G., Nihm G., Reisenauer H.P., *Angew. Chem.Int. Edn. Engl.*, 1980, Vol. 19, p. 52.
- Jordan K.D., Burrow P.D., *Accounts Chem.Res.*, 1978, Vol. 11, p. 341.
- George P., *Chem.Rev.*, 1975, Vol. 75, p. 85.
- Schofield K., *Hetero-aromatic Nitrogen Compounds*, Butterworths, London, 1967, p. 17.
- Klages F., *Chem.Ber.*, 1949, Bd. 82, S. 358.
- Wheland G.W., *Resonance in Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1955.
- Baird N.C., *J.Chem.Ed.*, 1971, Vol. 48, p. 509.
- Dewar M.J.S., *The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York, 1969, Chapter 5.
- Schaad L.J., Hess B.A., *J.Chem.Ed.*, 1974, Vol. 51, p. 640.
- Aihara J., *J.Am.Chem.Soc.*, 1976, Vol. 98, p. 2750.
- Schaad L.J., Hess B.A., Holyoke C.W., *J.Am.Chem.Soc.*, 1972, Vol. 94, p. 3068.
- Hess B.A., Schaad L.J., Holyoke C.W., *Tetrahedron*, 1975, Vol. 31, p. 295.
- Hess B.A., Schaad L.J., Holyoke C.W., *Tetrahedron*, 1972, Vol. 28, p. 3657.
- Hess B.A., Schaad L.J., *J.Am.Chem.Soc.*, 1973, Vol. 95, p. 3907.
- Dewar M.J.S., Holder A.J., *Heterocycles*, 1989, Vol. 28, p. 1135.
- Leuenberger C., Hoesch L., Dreiding A.S., *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 1980, p. 1197.
- Anastassiou A.G., *Accounts Chem.Res.*, 1972, Vol. 5, p. 281.
- Breuninger M., Schwesinger R., Gallenkamp B., Muller K.-H., Fritz H., Hunkler D., Prinzbach H., *Chem.Ber.*, 1980, Bd. 113, S. 3161.
- Schäfer-Ridder M., Wagner A., Schwamborn M., Schreiner H., Devrou E., Vogel E., *Angew.Chem.Int.Edn. Engl.*, 1978, Vol. 17, p. 853.
- Destro R., Simonetta M., Vogel E., *J.Am.Chem.Soc.*, 1981, Vol. 103, p. 2863.
- Anastassiou A.G., Elliott R.L., Reichmanis E., *J.Am.Chem.Soc.*, 1974, Vol. 96, p. 7823.
- Schröder G., Frank G., Röttele H., Oth J. F. M., *Angew.Chem.Int.Edn.Engl.*, 1974, Vol. 13, p. 205.
- Röttele H., Schröder G., *Chem.Ber.*, 1982, Bd. 115, S. 248.
- Gilb W., Schröder G., *Chem.Ber.*, 1982, Bd. 115, S. 240.
- Flitsch W., Krämer U., *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1978, Vol. 22, p. 321.
- Anastassiou A.G., Reichmanis E., Girgenti S.J., *J.Am.Chem.Soc.*, 1977, Vol. 99, p. 7392.
- Torres M., Bourdelande J.L., Clement A., Strausz O.P., *J.Am.Chem.Soc.*, 1983, Vol. 105, p. 1698.

56. Torres M., Lown E.M., Gunning H.E., Strausz O.P., Pure Appl. Chem., 1980, Vol. 52, p. 1623.
57. Vogelbacher U.J., Ledermann M., Schach T., Michels G., Hees U., Regitz M., Angew.Chem.Int.Edn.Engl., 1988, Vol. 27, p. 272.
58. Vogel E., Altenbach H.-J., Drossard J.-M., Schmickler H., Stegelmeier H., Angew.Chem.Int.Edn.Engl., 1980, Vol. 19, p. 1016.
59. Speranza M., Adv.Heterocycl.Chem., 1986, Vol. 40, p. 25.
60. Fleming I., Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions, Wiley-Interscience, London, 1976.
61. Brogli F., Heilbronner E., Kobayashi T., Helv.Chim.Acta, 1972, Bd. 55, S. 274.
62. Sell J.A., Kupperman F., Chem.Phys.Lett., 1979, Vol. 61, p. 355.
63. Cradock S., Findlay R.H., Palmer M.H., Tetrahedron, 1973, Vol. 29, p. 2173.
64. Katritzky A.R., Taylor R., Adv.Heterocycl.Chem., 1990, Vol. 47.
65. Elguero J., Marzin C., Katritzky A.R., Linda P., Adv.Heterocycl.Chem., Suppl. 1, 1976.
66. Tobias S., Günther H., Tetrahedron Lett., 1982, Vol. 23, p. 4785.
67. Chen B.C., von Philipsborn W., Nagarajan K., Helv.Chim.Acta, 1983, Bd. 66, S. 1537.
68. Beak P., Accounts Chem.Res., 1977, Vol. 10, p. 186.
69. Beak P., Covington J.B., Smith S.G., White J.M., Zeigler J.M., J.Org.Chem., 1980, Vol. 45, p. 1354.
70. Burnham A.K., Lee J., Schmalz T.G., Beak P., Flygare W.H., J.Am.Chem.Soc., 1977, Vol. 99, p. 1836.
71. Harley-Mason J., Leeney T.J., Proc.Chem.Soc., 1964, p. 368.
72. Capon B., Kwok F.-C., J.Am.Chem.Soc., 1989, Vol. 111, p. 5346.

3. НЕАРОМАТИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

3.1. ВВЕДЕНИЕ

Полностью ненасыщенные гетероциклические соединения, обсуждавшиеся в гл. 2, часто обладают свойствами, в значительной степени отличными от свойств их ациклических аналогов. В данной главе мы рассмотрим насыщенные и частично насыщенные гетероциклы, для которых невозможна циклическая делокализация. До какой же степени их свойства отличаются от свойств их линейных аналогов?

Пытаясь ответить на этот вопрос, мы должны признать, что размер циклической системы и общий вид молекулы — наиболее важные факторы, определяющие отличие свойств циклической системы от ациклической. Наличие циклической системы придает некоторую напряженность молекуле, которая может отсутствовать в ациклической модели. Чем больше эти напряжения, тем более вероятны различия в свойствах циклических и ациклических систем. Гибкие молекулы предпочтительно принимают конформации, при которых связывающие взаимодействия максимальны, а отталкивающие, несвязывающие взаимодействия сведены к минимуму. В этих конформациях существуют «нормальные» углы и длины связей, которые не меняются в значительной степени при переходе от одного соединения к другому, а также предпочтительное расположение заместителей, как, например, зигзагообразное расположение атомов водорода и алкильных групп у соседних атомов углерода. Если наличие циклической системы заставляет молекулу принимать конформацию, при которой эти предпочтительные характеристики не достигаются, то молекулу следует считать *напряженной* (обзор см. [1]). Она будет все же стараться принять такую конформацию, при которой притягивающие (связывающие) взаимодействия будут максимальны, а отталкивающие — минимальны, но это потребует больших затрат энергии, чем в случае ациклической модели.

Напряжение, существующее в таких моделях, может быть произвольно рассмотрено как совокупность таких составляющих, как искажение валентных углов, растяжение или сжатие связей, их скру-

чванне и несвязанные взаимодействия. Это разделено условно, так как составляющие взаимозависимы, и изменение в каком-нибудь одном компоненте влияет на другие. В последующих разделах ограничения в подвижности насыщенных и частично насыщенных гетероциклов будут рассмотрены с точки зрения напряженности и будут обсуждены некоторые физические и химические следствия этого явления.

3.2. ИСКАЖЕНИЯ УГЛОВ СВЯЗЕЙ

В циклических системах часто наблюдаются искажения «нормальных» углов связей. Энергия V_α , требуемая для искажения угла связи, называется *угловым напряжением* или *напряжением Байера*. Для небольших искажений величина этой энергии пропорциональна квадрату величины углового смещения от равновесного значения. Если α — угол связи в напряженном гетероцикле, а α_0 — равновесное значение, то

$$V_\alpha = 0,01(\alpha - \alpha_0)^2 \text{ ккал} \cdot \text{град}^2 \cdot \text{моль}^{-1} \quad (0,04 \text{ кДж} \cdot \text{град}^2 \cdot \text{моль}^{-1})$$

Таким образом, искажение угла связи на 10° требует затрат энергии порядка 1 ккал/моль (4 кДж/моль), а деформация на 20° — около 4 ккал/моль (16 кДж/моль). Циклические соединения относительно легко приспособляются к небольшим искажениям валентных углов.

3.2.1. УГЛОВОЕ НАПРЯЖЕНИЕ И СВЯЗЫВАНИЕ В МАЛЫХ ГЕТЕРОЦИКЛАХ

Наибольшие отклонения от нормальных валентных углов наблюдаются в трехчленных циклах. Межъядерные углы связей в насыщенных трехчленных гетероциклах составляют около 60° , что значительно меньше, чем нормальные значения для sp^3 -гибризованного центра (табл. 3.1). В ненасыщенных трехчленных гетероциклических соединениях, таких, как 2Н-азирины, угловое напряжение еще больше. Напряжение в насыщенных трехчленных циклах 1, вычисленное на основе экспериментальной и рассчитанной энтальпии образования, показано в табл. 3.1.



Таблица 3.1. Параметры насыщенных трехчленных циклов 1 и их энергии напряжения

| X | Угол CXC ([1], р. 281), град | Длина связей*, Å | | Напряжение [2], ккал/моль (кДж/моль) |
|-----------------|------------------------------|------------------|-------|--------------------------------------|
| | | C—C | C—X | |
| CH ₂ | 60 | 1,510 | 1,510 | 27,5 (115) |
| NH | 60 | 1,481 | 1,475 | 27,1 (113) |
| O | 61 | 1,472 | 1,436 | 27,2 (114) |
| S | 48,5 | 1,492 | 1,819 | 19,9 (83) |

* Средние значения для длин связей в ненапряженных системах (sp^3-sp^3 -связи): C—C 1,54; C—O 1,43; C—N 1,47; C—S 1,81 Å.

Эффект напряжения валентных углов в этих соединениях сведен к минимуму изменением гибридизации атомов, составляющих кольцо. В насыщенных трехчленных циклах 1, например, связи, формирующие кольцо, носят больший р-характер, чем при sp^3 -гибридизации. Это делает возможным более эффективное перекрывание орбиталей, направленных наружу относительно осей, соединяющих ядра циклических атомов (рис. 3.1). В результате этого *межорби-*

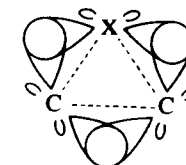


Рис. 3.1. Связывающее перекрывание в трехчленных циклах 1.

тальные угловые искажения гораздо меньше *межъядерных* угловых искажений, так как с увеличением р-характера связей в кольце «нормальный» межорбитальный угол уменьшается от значения 110° , характерного для sp^3 -гибридизации, до 90° , свойственного ортогональным р-орбиталям. Такие связи между кольцевыми атомами рассматриваются как «изогнутые» («банановые»).

Такая система связей в трехчленных циклах обусловлена взаимодействием π - и π^* -орбиталей этиленового фрагмента с незанятыми и заполненными орбиталями гетероатома X, как показано на рис. 3.2 [3]. Первый тип взаимодействия (a) включает перенос элек-

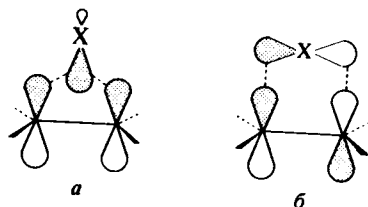


Рис. 3.2. Построение системы связей трехчленных гетероциклов; *a* — взаимодействие π -орбитали этилена с незанятой орбиталью атома X; *b* — взаимодействие π^* -орбиталей с занятой орбиталью атома X.

тронной плотности на гетероатом и преобладает для электроотрицательных атомов или групп X; второй тип (*b*) заключается в смещении электронной плотности к олефиновому фрагменту. Распределение электронной плотности в системе связей этих циклов определяется относительным вкладом этих двух типов взаимодействий.

Эти изменения систем связей кольца также влияют на другие связи, образуемые кольцевыми атомами, в том числе и с заместителями. Последние имеют больший, чем обычно, *s*-характер (для насыщенных трехчленных циклов приближаются к sp^2 -гибридизации). Таким образом, углы между заместителями *больше* тетраэдрических.

Критериями для установления характера связи могут служить константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) $^{13}\text{C}-\text{H}$ в спектрах ЯМР. Эти константы увеличиваются с увеличением *s*-характера связи $\text{C}-\text{H}$ для приведенной на рис. 3.3 серин соединений. Для трехчленных циклов их величины значительно выше, чем для нециклических аналогов. Некоторые значения КССВ приведены на рис. 3.3.

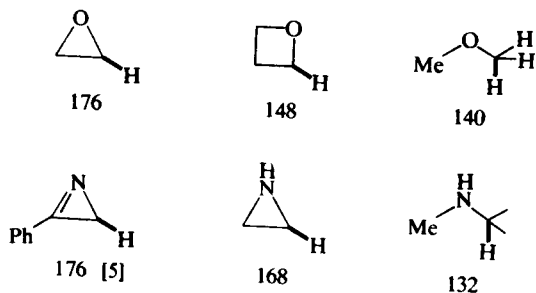


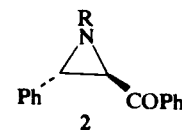
Рис. 3.3. КССВ $^{13}\text{C}-\text{H}$ (Гц) для малых гетероциклов и ациклических аналогов [4].

3.2.2. НЕКОТОРЫЕ СЛЕДСТВИЯ УГЛОВОГО НАПРЯЖЕНИЯ В МАЛЫХ ЦИКЛАХ

Наиболее сильно угловые напряжения отражаются на химических свойствах малых гетероциклов, в частности, они проявляются в легкости раскрытия цикла. Это основное свойство трехчленных гетероциклов (см. гл. 9). Для четырехчленных гетероциклических структур оно выражено гораздо слабее.

Характер гибридизации атомов цикла можно определить не только на основании КССВ $^{13}\text{C}-\text{H}$, как было показано выше, но и другими спектральными методами. Например, в ИК-спектре 2*H*-азирин частота валентных колебаний напряженной связи $\text{C}=\text{N}$ возрастает до 1800 см^{-1} (CCl_4), тогда как нормальное значение для ненапряженных иминов составляет 1650 см^{-1} . Подобным же образом полоса напряженного карбонила α -лактамов (азиридинонов) проявляется при $1830-1859\text{ см}^{-1}$, моноциклических β -лактамов (азетидинонов) — при $1745-1765\text{ см}^{-1}$, в то время как ненапряженные амиды поглощают ниже 1680 см^{-1} . Более высокие частоты связываются с повышением порядка связи из-за регибридизации атомов углерода [6].

Данные табл. 3.1 показывают, что трехчленные циклы, и особенно оксираны и азиридины, имеют короткие связи $\text{C}-\text{C}$. Это, а также увеличение π -характера связей кольца делают возможным передачу сопряжения через циклическую систему. Передача сопряжения, главным образом в молекуле циклопропана, обсуждена в работе [7]. Например, данные УФ-спектров азиридинов 2 доказывают передачу сопряжения через азиридиновый цикл [8].



Увеличение *s*-характера неподеленной пары электронов атома азота в азиридинах по сравнению с другими аминами проявляется в ряде свойств. Азиридин менее основен, чем вторичные алифатические амины ($pK_a = 7,98$), и неподеленная пара менее активно, по сравнению с другими аминами, участвует во взаимодействии с сопряженными заместителями, такими, как фенил, присоединенный по атому азота (обзор см. [9]).

Другим важным свойством азиридинов можно назвать сильно пониженную скорость пирамидальной инверсии азота по сравнению

с другими азотсодержащими соединениями (рис. 3.4). Простые не-напряженные вторичные амины обладают низкими барьерами инверсии [$\Delta G^\ddagger \approx 6$ ккал/моль (25 кДж/моль)], тогда как в азиридине этот барьер гораздо выше [$\Delta G^\ddagger \approx 17$ ккал/моль (72 кДж/моль)]. Это обусловлено повышенным угловым напряжением в плоском переходном состоянии, требуемом для инверсии. В то время как валентные углы в азиридине отличаются от нормальных тетраэдрических на 50° , угол в плоском переходном состоянии отличается на 60° ; таким образом, в переходном состоянии повышается угловое напряжение и возрастает барьер инверсии.

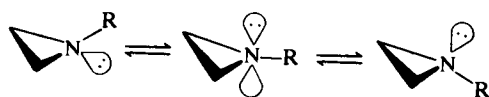


Рис. 3.4. Инверсия азота в азиридинах.

На инверсионный барьер, кроме того, оказывает влияние природа заместителя при атоме азота, как показано в табл. 3.2. Электроотрицательные заместители, обладающие мезомерным эффектом, стабилизируют плоское переходное состояние и понижают барьер инверсии. Стерический эффект также может дестабилизировать пирамидальные формы, что можно проиллюстрировать на примере понижения барьера для *трет*-бутилпроизводных.

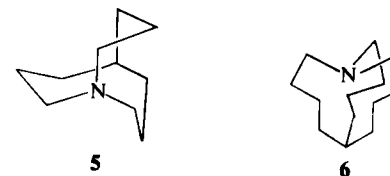
Таблица 3.2. Влияние заместителей при атоме азота на барьер инверсии в азиридинах

| R (рис. 3.4) | ΔG^\ddagger | | Температура, °C | Литература |
|--------------------|---------------------|----------|-----------------|------------|
| | ккал/моль | кДж/моль | | |
| H | 17,3 | 72 | 68 | 10 |
| Et | 19,4 | 81 | 108 | 11 |
| CMe ₃ | 17,0 | 71 | 52 | 11 |
| Ph | 11,7 | 49 | -40 | 11 |
| SO ₂ Me | 12,8 | 53,5 | -25 | 11 |
| CONMe ₂ | 9,9 | 41 | -86 | 11 |
| CO ₂ Me | 7,1 | 30 | -138 | 11 |
| NH ₂ | >22 | >90 | 150 | 12 |
| Cl ^a | >21 | >90 | 120 | 13 |
| OMe ^b | >22 | >90 | 130 | 14 |

^a Определено для 1-хлоро-2-метилазиридина.

^b Определено для 1-метокси-2,2,3,3-тетраметилазиридина.

Электроакцепторные группы, обладающие индуктивным эффектом и имеющие неподеленную пару электронов (NH₂, Cl, OMe), значительно повышают барьер инверсии. Другим фактором, увеличивающим этот барьер, помимо углового напряжения, можно считать неблагоприятное взаимодействие неподеленных электронных пар в плоском переходном состоянии (разд. 3.3). Для разделения инвертомеров барьер должен быть достаточно велик. Например, инвертомеры 3 и 4 были разделены методом ГЖХ и охарактеризованы спектрами ЯМР (обзор см. [15]).



Влияние углового напряжения на барьер инверсии в азетидах гораздо меньше, чем в азиридинах; для азетидина $\Delta G^\ddagger = 30$ кДж/моль при -119°C , для 1-хлоразетидина $\Delta G^\ddagger = 56$ кДж/моль при -20°C .

3.2.3. УГЛОВОЕ НАПРЯЖЕНИЕ В БОЛЬШИХ ЦИКЛАХ

В малых циклах углы связей характеризуются величинами, меньшими, чем нормальные углы. Существует также несколько гетероциклов, у которых наблюдается угловое напряжение с углами, большими нормальных. Примером может служить третичный амин 1-азабицикло[3.3.3]ундекан (5), имеющий почти плоское расположение групп вокруг атома азота [16]. Сжимающее влияние каркасной структуры еще более ярко выражено у большего аналога 6 [17]. Это соединение предпочтительно принимает конформацию, при которой неподеленная пара электронов направлена внутрь клетки, в результате чего возникают препятствия для протонирования атома азота и соединение проявляет свойства очень слабого основания ($pK_a = 0,6$). Пирамидальная инверсия, приводящая к конформации с экзациклическим расположением неподеленной электронной пары азота, согласно расчетам требует затраты энергии в 17 ккал/моль (71 кДж/моль).

3.3. ТОРСИОННЫЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ

Скручивание связей обусловлено вращением вокруг оси, соединяющей два ядра. Торсионный, или диэдральный, угол выражает отклонение системы от состояния, при котором заместители заслоня-

ют друг друга. В подвижных системах энергия молекулы изменяется в зависимости от вращения связи: для этана разница между высшей по энергии (заслоненной) и низшей по энергии (скошенной) конформациями составляет 2,9 ккал/моль (12 кДж/моль). Барьер между двумя формами кресла циклогексана — 10,5 ккал/моль (44 кДж/моль). Природа торсионного энергетического барьера сложна и может включать в себя вклады взаимодействия как ядер, так и неподеленных пар.

3.3.1. ОДИНАРНЫЕ СВЯЗИ

Насыщенные гетероциклы содержат связи углерод — гетероатом, а в некоторых случаях гетероатом — гетероатом как часть циклической системы, для которых барьеры вращения отличаются от барьеров вращения для связей углерод — углерод (обзор см. [18]). Одинарные связи между атомом углерода и гетероатомом обычно имеют более низкий барьер вращения, чем связи С—С, как показано в табл. 3.3.

Таблица 3.3. Энергетические барьеры вращения для одинарных связей

| Соединение | Барьер вращения ([18], р. 15) | |
|----------------------------------|-------------------------------|----------|
| | ккал/моль | кДж/моль |
| CH ₃ —CH ₃ | 2,9 | 12,2 |
| CH ₃ —NH ₂ | 2,2 | 8,3 |
| CH ₃ —OH | 1,1 | 4,6 |
| CH ₃ —SH | 1,3 | 5,3 |

Связи гетероатом—гетероатом имеют более высокий барьер вращения, чем связи С—С. Например, рассчитанная для гидразина энергия барьера вращения составляет 11,9 ккал/моль (49,7 кДж/моль); того же порядка эта величина и для гидроксиламина. К увеличению барьера в основном приводит взаимодействие неподеленных пар электронов гетероатомов. Из ротамеров гидразина большей энергией обладает тот, у которого заслоненное расположение неподеленных пар, и меньшей энергией — ротамер с неподеленными парами, смещенными друг относительно друга на 90°. Наименьший по энергии барьер вращения [3,7 ккал/моль (15,5 кДж/моль)] наблюдается для *транс*-расположенных неподеленных пар. Зависи-

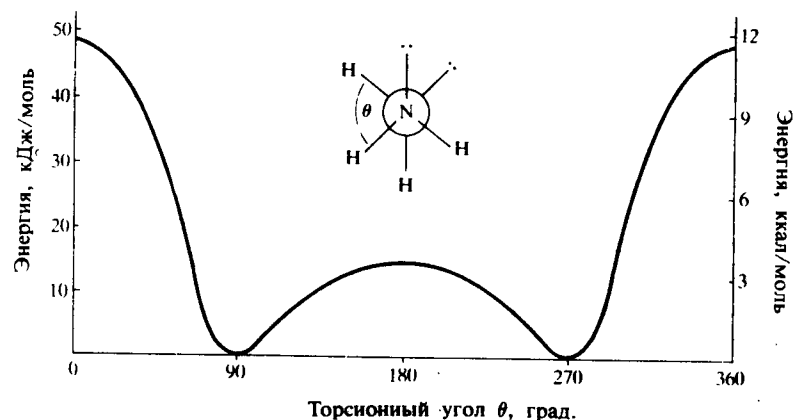
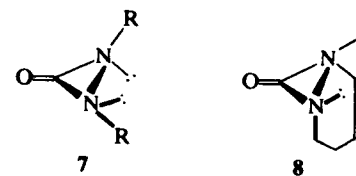


Рис. 3.5. Зависимость потенциальной энергии гидразина от торсионного угла (рассчитанная методом МО [19]).

мость потенциальной энергии гидразина от торсионного угла приведена на рис. 3.5.

Последствия этих различий энергетических торсионных барьеров наблюдаются главным образом для гетероциклов, содержащих связь гетероатом — гетероатом. На примере этих соединений видно, что предпочтительна конформация, при которой орбитали неподеленных пар расположены перпендикулярно друг другу. Иногда это явление называют *гош-эффектом*. Соединения, которые могут существовать только в конформациях, при которых неподеленные пары заслоняют или почти заслоняют друг друга, дестабилизированы.

Для иллюстрации последнего утверждения можно привести пример диазиридинов. Были синтезированы несколько моноциклических диазиридинов, которые термически вполне устойчивы. Они принимают конформацию 7, при которой заместители у атома азота и неподеленные пары находятся в *транс*-положении к друг другу. Бicyклический диазиридин 8 отличается тем, что вынужден принимать конформацию, при которой неподеленные пары имеют засло-

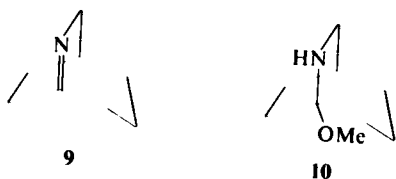


ненное расположение. Его свойства резко отличаются от свойств его моноциклического аналога: он теряет группу CO при комнатной температуре и легко раскрывается под действием нуклеофилов [20].

3.3.2. ДВОЙНЫЕ И ЧАСТИЧНО ДВОЙНЫЕ СВЯЗИ

π -Связи имеют очень высокий барьер вращения и обычно рассматриваются как жесткие. Некоторые циклические соединения включают в себя π -связи или чаще системы электронов с перекрытием π -типа, в которых структура молекулы заставляет изгибаться систему π -связи. В карбоциклических системах в качестве простейших примеров можно привести соединения с *транс*-замещенной двойной связью в циклах, содержащих менее восьми атомов, и особенно с двойной связью в голове моста. Много лет назад Бредт изучил напряжение, возникающее в соединениях подобного типа, и сформулировал *правило Бредта*, согласно которому образование напряженных мостиковых олефинов запрещено. Позднее было признано, что критерием, определяющим напряжение в таких структурах, служит размер наименьшего цикла, содержащего *транс*-олефиновую связь. Если такой цикл достаточно велик, то существование мостиковых олефинов возможно (обзор см. [21]).

Известно несколько гетероциклов со связью C=N в голове моста, в которых группы, присоединенные к π -связям, не могут быть копланарны, поэтому такие соединения весьма реакционноспособны. Например, имин **9** существует в растворе очень короткое время, и быстро реагирует с метанолом с образованием аддукта **10** [22, 23].



Примеров торсионного напряжения в системах с частично двойными связями значительно больше. Амидная связь в ненапряженных системах представляет собой делокализованную плоскую систему (рис. 3.6) со значительной энергией стабилизации, порядка 18 ккал/моль (75 кДж/моль). Степень делокализации влияет на длину связей C—N, которая составляет 1,32 Å и промежуточна между длинами простых и двойных связей. Кроме того, делокализация понижает частоты поглощения карбонильной группы в ИК-

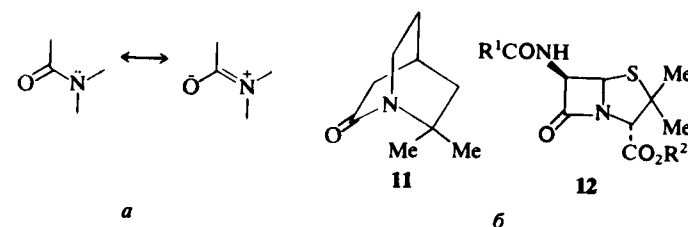


Рис. 3.6. Делокализация в плоских амидах (а) и примеры лактамов с нарушенной делокализацией (б).

спектрах (1680—1600 см^{-1}). В некоторых типах лактамов делокализованная система нарушается. Чаще всего это происходит для соединений, в которых атом азота находится в голове моста. Например, в лактаме **11** неподеленная пара электронов атома азота почти ортогональна π -связи карбонильной группы и не может эффективно взаимодействовать с ней. Вследствие этого соединение обладает очень высокой основностью ($\text{p}K_{\text{a}} = 5,33$, тогда как для простых ненапряженных амидов $\text{p}K_{\text{a}} = 0$) и частота поглощения карбонильной группы значительно выше обычной (1762 см^{-1}) [24]. В циклической системе пенициллина **12** мостиковый азот неплоский, так как sp^2 -гибридизованный атом азота значительно увеличивал бы угловое напряжение в циклической системе. Частота поглощения карбонильной группы пенициллина (1780—1770 см^{-1}) выше, чем для других азетидинонов (1765—1745 см^{-1}), и эта группа легко подвергается атаке нуклеофилов. Было высказано предположение, что антибиотическая активность пенициллина, возможно, связана с повышенной электрофильностью карбонильной группы. Однако наличие бициклической структуры не обязательно для проявления биологической активности, поскольку моноциклические аналоги, карбонильная группа которых не столь активна, также проявляют аналогичную активность (см. разд. 9.8). Состоятельность концепции резонансной стабилизации амидов до сих пор подвергается сомнению; были предложены альтернативные объяснения повышенной реакционной способности непланарных лактамов [25].

3.4. ВЛИЯНИЕ ДЛИН СВЯЗЕЙ И ВАНДЕРВААЛЬСОВЫХ РАДИУСОВ: ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫЕ КОНФОРМАЦИИ ПОДВИЖНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ [18, 26]

В разд. 3.3 уже отмечалось, что энергия вращения вокруг связей углерод — гетероатом в основном ниже, чем для связи углерод—

углерод, тогда как для связей гетероатом— гетероатом она выше. Эти различия важны для определения предпочтительных конформаций подвижных гетероциклических систем. Однако помимо этого существует ряд других факторов, влияющих на такие конформации, а именно: а) различия в длинах связи с гетероатомом по сравнению со связью углерод — углерод, б) различия в вандерваальсовых радиусах гетероатомов, в) наличие неподеленной пары электронов на гетероатомах.

Длина связи углерод — кислород и углерод — азот (1,43 и 1,47 Å соответственно) меньше, чем длина связи углерод — углерод (1,51 Å). Вандерваальсовы радиусы увеличиваются в том же порядке: $O < NH < CH_2$. Таким образом, другие несвязанные атомы способны подходить ближе к атому кислорода, чем к группе NH, и ближе к NH, чем к группе CH_2 . Суммарный эффект этих различий носит скорее количественный, чем качественный характер; так, предпочтительные конформации насыщенных кислород- и азотсодержащих гетероциклов обычно качественно подобны таковым для соответствующих карбоциклических соединений. Отличия главным образом заключаются в длинах связей, валентных углах и барьерах инверсии.

3.4.1. НАСЫЩЕННЫЕ ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Конформации кресла, принимаемые циклогексаном и его производными, также предпочтительны и для шестичленных гетероциклов. Конформационный энергетический барьер кольцевой инверсии в тетрагидропиранине [9,9 ккал/моль (41,4 кДж/моль) при -65°C] очень близок величинам для циклогексана и других простых шестичленных гетероциклов (рис. 3.7).

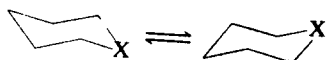
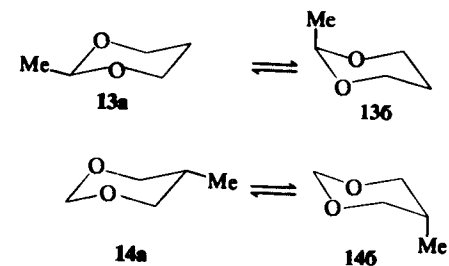


Рис. 3.7. Инверсия цикла в шестичленных гетероциклах. Барьеры инверсии (ΔG^\ddagger): для $X=O$ 9,9 ккал/моль (41,4 кДж/моль) при -65°C ; для $X=NH$ 10,4 ккал/моль (43,6 кДж/моль) при $-62,5^\circ\text{C}$; для $X=S$ 9,0 ккал/моль (37,7 кДж/моль) при -93°C [27].

Влияние изменений в длинах связей и несвязанных взаимодействий наиболее заметно в замещенных кислородсодержащих гетероциклах. Рассмотрим, например, 2-метил-1,3-диоксан (13) ([18], обзоры см. [28, 29]). Конформация 13а с экваториальным расположением метильной группы более предпочтительна, чем для метилцикло-



гексана [$\Delta G = 4,0$ ккал/моль (16,6 кДж/моль) при 25°C в эфире], так как уменьшение длины связи $C-O$ приводит к большим 1,3-диаксиальным взаимодействиям в конформере 13б по сравнению с метилциклогексаном. В случае же 5-метил-1,3-диоксана (14) наблюдается лишь незначительное предпочтение конформации 14а с экваториальным расположением метильной группы [$\Delta G = 0,8$ ккал/моль (3,3 кДж/моль) при 25°C]. Это объясняется тем, что в аксиальном конформере 14б взаимодействия метильной группы с неподеленными парами электронов кислорода гораздо меньше, чем 1,3-диаксиальные взаимодействия со связями CH , которые наблюдаются в аксиальном конформере метилциклогексана. Аналогичные закономерности выполняются и для объемных алкильных групп, таких, как *трет*-бутильная, занимающих положение 5 в качестве аксиальных заместителей (обзоры см. [28, 29]).

Другим важным отличием можно назвать предпочтительную аксиальную ориентацию электроотрицательных заместителей в положении 2 в тетрагидропиранинах. Это явление носит название *аномерного эффекта* и будет рассмотрено в разд. 3.5.

Пиперидин и другие азотсодержащие гетероциклы подвержены более сложным конформационным превращениям, так как существуют два различных типа подобных изменений: тетраэдральная

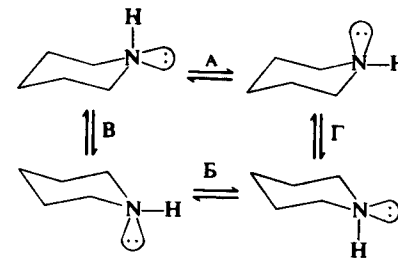
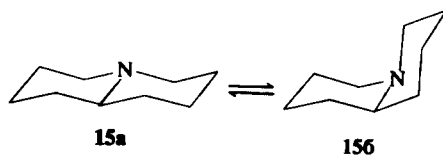


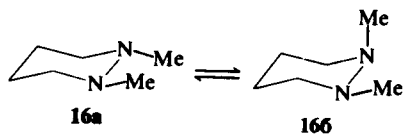
Рис. 3.8. Конформационные изменения в пиперидине. Процессы А и Б включают пирамидальную инверсию на азоте, процессы В и Г — кольцевую инверсию.

инверсия заместителей при атоме азота и кольцевая инверсия. Эти конформационные изменения проиллюстрированы на примере пиперидина (рис. 3.8). Тетраздральная инверсия при атоме азота представляет собой более низкоэнергетический процесс. Инвертомер, в котором группа NH расположена экваториально, более стабилен и в газовой фазе, и в растворе. Алкильные группы при атоме азота также предпочтительно занимают экваториальное положение: для N-метилпиперидина разность энергий аксиального и экваториального конформеров составляет 2,7 ккал/моль (11,3 кДж/моль).

Существенное предпочтение конформации с аксиальной неподеленной парой и экваториальным алкильным заместителем при атоме азота наблюдается в бициклической системе 15, для которой трансoidная конформация 15a более стабильна [на 4,5 ккал/моль (19 кДж/моль)], чем цисoidная 15b [30].



При введении гетероатомов в соседние положения к атому азота барьеры инверсии при атоме азота значительно повышаются (обзоры см. [31—33]). Например, барьер инверсии ($e,e \rightarrow e,a$) для гексагидропиридазина 16 составляет 11,6 ккал/моль (48,5 кДж/моль).



3.4.2. ЧЕТЫРЕХ- И ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Циклобутан представляет собой складчатую молекулу с барьером кольцевой складчатости 1,5 ккал/моль (6,2 кДж/моль). Барьер немного ниже в азетидине [1,3 ккал/моль (5,3 кДж/моль)], и два конформера отличаются по энергии. Конформер с экваториальной связью NH более стабилен (рис. 3.9) [34, 35].

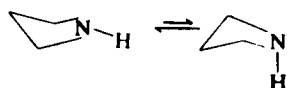


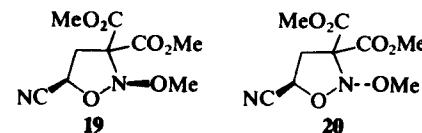
Рис. 3.9. Кольцевая складчатость в азетидине.

В оксетане энергетический барьер складчатой конформации ниже основного колебательного энергетического уровня, поэтому молекула плоская и свободно колеблется, что обусловлено пониженным энергетическим барьером вращения вокруг связи C—O.

Простые пятичленные гетероциклы можно представить в виде ряда свободно взаимопревращающихся неплоских структур, таких, как формы конверта 17 и полукресла 18, в которых заслоненные взаимодействия соседних связей C—C ослаблены.



Как и для других гетероциклов, торсионные барьеры выше для связей, примыкающих к двум гетероатомам, а скорости инверсии тетраэдрического азота понижены. В качестве последнего примера можно привести *цис*- и *транс*-инвертомеры 19 и 20, которые настолько стабильны, что их можно выделить в индивидуальном виде [36].



3.5. ДРУГИЕ ТИПЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В НАСЫЩЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛАХ

3.5.1. ОРБИТАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ «ЧЕРЕЗ СВЯЗЬ»: АНОМЕРНЫЙ ЭФФЕКТ (ОБЗОРЫ СМ. [28, 29, 37, 38])

Наличие неподеленных пар в гетероциклических соединениях может оказывать едва различимое влияние на системы связей в других частях молекулы. Ориентированная подходящим образом орбиталь неподеленной пары может быть «замешана» в связывающих и разрыхляющих орбиталях, близких по энергии, и влиять таким образом на энергии этих связей. В качестве примера приведем взаимодействие неподеленной пары и антиперипланарной σ -связи соседних атомов, как показано на рис. 3.10, а. Сильное взаимодействие возможно из-за выравнивания неподеленной пары и σ -связи. Это мо-

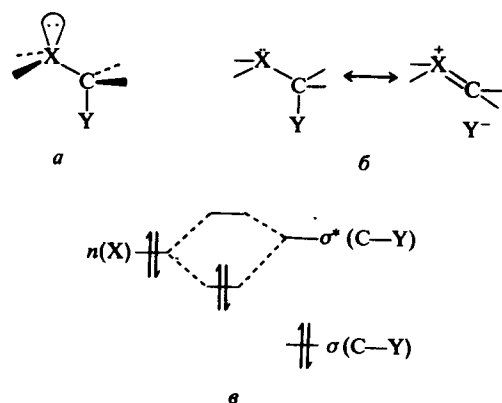


Рис. 3.10. Антиперипланарное взаимодействие неподеленной пары и σ -связи.

жет быть представлено резонансными структурами (рис. 3.10, б) или, что еще лучше, диаграммой орбитального взаимодействия (рис. 3.10, в). Неподеленная пара может взаимодействовать как с σ -связывающей, так и с σ^* -разрыхляющей орбиталями связи C—Y, но если Y электроотрицателен, последнее взаимодействие становится более существенным (рис. 3.10, в). В результате происходит перенос электронной плотности от неподеленной пары на σ^* -орбиталь, связь C—X приобретает некоторый π -характер, что приводит к ее упрочению и ослаблению связи C—Y.

Существование значительного взаимодействия такого типа должно проявляться несколькими путями. Если взаимодействие стабилизирующее (как на рис. 3.10), гибкие молекулы стараются принять такие конформации, при которых оно было бы максимальным. Это сказывается в особенностях структуры (например, длинах связей) и реакционной способности, вызванных изменениями характера связывания.

Для стереохимии тетрагидропиранов и других гидрированных кислород- и серусодержащих гетероциклов характерно предпочтительное аксиальное положение электроотрицательных групп (F, Cl, Br, OR) в положении 2, даже если оно пространственно затруднено. Существование таких преимущественных конформаций было впервые обнаружено для углеводов, имеющих пиранозное строение с кислородсодержащими заместителями в положении 2. Это явление получило название *аномерного эффекта*, поскольку оно было обнаружено для аномерного равновесия α - и β -гликозидов. Оно выражается в разнице свободных энергий аксиального и экваториального

конформеров, с учетом того, что обычно предпочтительно экваториальное расположение (A-величина) заместителя. Порядок этих величин составляет 2,6—3,1 ккал/моль (11—13 кДж/моль) для хлоро- и бромпроизводных и 1,0—1,7 ккал/моль (4—7 кДж/моль) для кислородсодержащих заместителей. Эти значения не очень велики и на положение равновесия оказывает влияние наличие других заместителей в кольце (рис. 3.11), а также природа растворителя. Доля аксиального конформера в растворе уменьшается с увеличением полярности растворителя, так как экваториальный конформер более полярен. Растворители с сильными водородными связями также преимущественно стабилизируют конформеры с экваториальными алкоксигруппами.

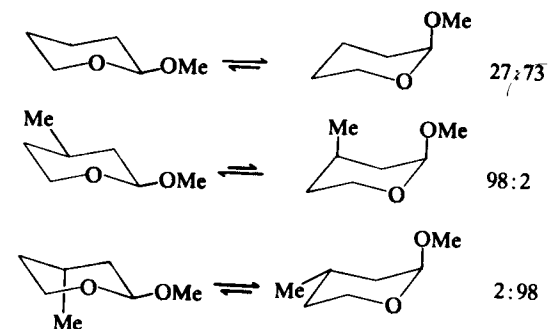


Рис. 3.11. Аномерный эффект для 2-метокситетрагидропирана и влияние метильного заместителя на положение равновесия [39].

Аномерный эффект более сильно проявляется для элементов второго ряда периодической системы (F, OR, NR₂), чем для элементов третьего и последующих рядов. Значительные аномерные эффекты для тяжелых элементов наблюдаются только при условии, что галогены (Cl или Br) выступают в качестве акцепторов электронов [40].

Рентгеноструктурные исследования некоторых кристаллических гетероциклических соединений подобного типа, содержащих атомы галогена в положении 2, показали, что связи в соединениях с аксиальными галогенными группами удлиняются или укорачиваются в соответствующем направлении. Например, в *цис*-2,3-дихлоро-1,4-диоксане, содержащем аксиальный и экваториальный атомы хлора, аксиальная связь C—Cl аномально длинная, а соседняя связь C—O короче нормальной. Связи с атомом углерода, несущим экваториальный хлор, имеют нормальную длину (рис. 3.12).

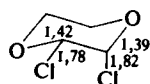


Рис. 3.12. Длины связей (Å) в молекуле *цис*-2,3-дихлоро-1,4-диоксана [41].

Для алкоксизамещенных тетрагидропиранов изменения в длинах связей менее различимы. Это обусловлено тем, что заместитель может вращаться таким образом, что неподеленная пара электронов кислорода алкоксигруппы станет антиперипланарна кольцевой связи С—О и, таким образом, вызывать аномерный эффект противоположного направления. Это явление наблюдается и для аксиального, и для экваториального алкоксизаместителей. Поскольку неподеленная пара электронов кольцевого атома кислорода может оказывать влияние только на аксиальный заместитель в положении 2, то полный аномерный эффект больше для аксиально замещенных конформеров. Три возможных способа взаимодействия показаны на рис. 3.13.

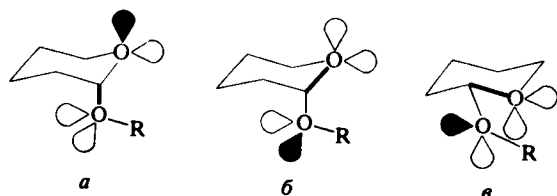
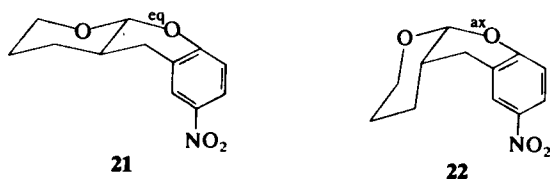
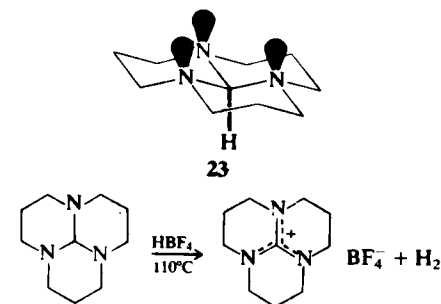


Рис. 3.13. Антиперипланарные взаимодействия неподеленных пар электронов и связей С—О. Конформеры (а) и (б) эквивалентны и имеют аксиальную группу OR; в конформере (в) группа OR экваториальна.

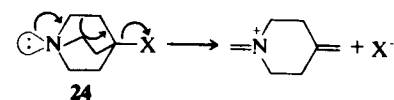
На химическую активность значительное влияние оказывает тот факт, что связи, антиперипланарные неподеленным парам, ослаблены взаимодействием. Например, циклический ацеталь 21, в котором арилоксизаместитель в положении 2 расположен экваториально, гораздо более устойчив к гидролизу, чем его изомер 22 с аксиальной арилоксигруппой. Изомер 21 не подвергается воздействию 0,1 моль/л HCl в течение нескольких недель при 39 °С, тогда как изомер 22 в тех же условиях быстро гидролизуется (период полураспада 7,7 мин).



Эффект ослабления связи антиперипланарными неподеленными парами электронов наблюдается также для других типов циклических систем. Ярким примером может служить трициклический ортоамид 23 [42, 43]. Конформация этого соединения такова, что неподеленные пары электронов всех трех атомов азота антиперипланарны центральной связи С—Н. Сигнал в спектре ПМР центрального атома водорода проявляется в аномально сильном поле (δ 2,33 м.д. в CDCl₃), что указывает на высокую электронную плотность на этом атоме. Связь С—Н настолько ослаблена подачей электронной плотности от неподеленных пар на σ^* -орбиталь, что может быть разорвана под действием протона с образованием молекулярного водорода.



При подходящем стерическом расположении этот эффект ослабления связи может быть передан дальше по системе σ -связей структуры. Примером может служить быстрый сольволиз 4-галогено-1-азабицикло[2.2.2]октанов (24), в которых и антиперипланарная σ -связь С—С, и σ -связь С—Х разрушаются благодаря влиянию непо-

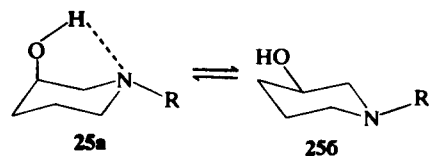


деленной электронной пары азота. Для фрагментаций подобного типа антиперипланарное расположение неподеленных пар и σ -связей имеет решающее значение (обзор см. [44]).

3.5.2. ПРИТЯГИВАЮЩИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ «ЧЕРЕЗ ПРОСТРАНСТВО»

Стерическое взаимодействие заместителей обычно заключается в их отталкивании, как это было проиллюстрировано на примере влияния метильного заместителя на конформации шестичленных ге-

тероциклов (разд. 3.4). Существуют, однако, некоторые гетероциклические системы, на конформации и химические свойства которых оказывает влияние взаимное притяжение заместителей. Простейшим примером такого взаимодействия может служить образование водородной связи, которая может возникать между кольцевым гетероатомом и гидроксильным заместителем. Так, 3-гидроксипиридины **25** могут существовать частично в конформации **25a** с аксиальной гидроксильной группой.



Другой тип притягивающего взаимодействия проявляется в соединениях, содержащих нуклеофильные гетероатомы и электрофильные атомы углерода в подходящих положениях циклов средней величины. Хорошо известно, что ациклические соединения, в состав которых входят нуклеофильные амино- или гидроксигруппы и электрофильные атомы углерода, разделенные между собой цепью из трех или четырех атомов, могут существовать в циклических формах. Примерами такой «кольчаточной» таутомерии (обзоры см. [45, 46]) могут служить γ - и δ -аминокетоны (рис. 3.14).

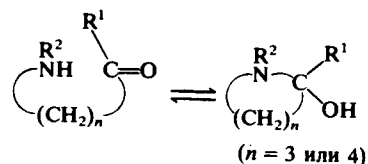
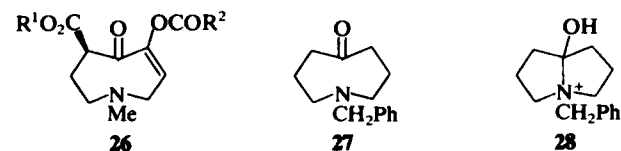


Рис. 3.14. Цепные и циклические таутомеры аминокетонов.

Некоторые циклические аминокетоны со средним размером цикла предпочтительно принимают конформации, которые позволяют нуклеофильному атому азота приблизиться к электрофильному атому углерода, находящемуся на противоположной стороне цикла. Например, по данным рентгеноструктурного анализа алкалоид кливорин (**26**), содержащий циклическую систему, имеет кристаллическую структуру, в которой атом азота аномально приближен к карбонильной группе (1,99 Å) и расположен к этой группе под углом, который необходим для зарождающегося образования σ -связи [47, 48]. Карбонильная связь необычно длинная и имеет очень низкую

частоту колебания в ИК-спектре ($\nu_{\text{макс}}$ 1603 см^{-1}), которая характеризует низкий порядок этой связи. Притяжение «через пространство» неподеленной пары электронов атома азота и карбонильной группы препятствует другим невыгодным стерическим взаимодействиям в других частях цикла. Подобные взаимодействия отражаются на химических свойствах простейших соединений такого типа: например, аминокетон **27** — слабое основание, протонируемое по атому кислорода, а не по атому азота, с образованием бициклической аммониевой соли **28** [49]. Аналогичные взаимодействия могут встречаться в других гетероциклах со средним размером кольца, которые достаточно подвижны для возникновения трансаннулярных взаимодействий между нуклеофильным и электрофильным центрами (обзор см. [50]).



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Напряжение валентных углов наиболее важно для трехчленных циклов. В этих циклах гибридизация атомов кольца отличается от нормального sp^3 -типа, что сводит к минимуму орбитальное напряжение. Связи в цикле приобретают больший p -характер, а связи с заместителями — больший s -характер. Угловое напряжение приводит к повышению реакционной способности за счет тенденции к раскрытию цикла и к изменению спектральных свойств. Барьеры инверсии в случае азиридинов значительно выше, чем для простых аминов.

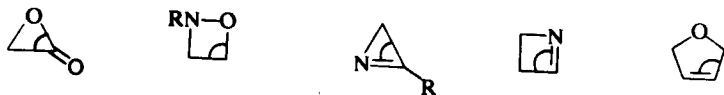
2. Энергетические барьеры вращения вокруг связей $C-O$ и $C-N$ ниже, чем таковые для связей $C-C$, но барьеры вращения вокруг связей $N-O$ и $N-N$ гораздо выше, так как предпочтительно реализуются конформации, при которых неподеленные пары электронов на соседних гетероатомах ортогональны (*гош*-эффект). Конформации насыщенных гетероциклов качественно подобны конформациям карбоциклических аналогов лишь с поправкой на различия в торсионных барьерах. Азотсодержащие циклы существуют предпочтительно в конформациях с экваториальным расположением заместителей при атоме азота.

3. Неподеленные пары электронов гетероатомов могут взаимодействовать с антиперипланарными σ -связями. Электроноакцепторные антиперипланарные заместители стабилизируют молекулу и соседние с кольцевым атомом кислорода группы предпочитают принимать аксиальные положения (аномерный эффект). В результате ослабляются σ -связи и тем самым повышается реакционная способность заместителей.

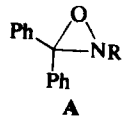
4. Притягивающие взаимодействия между группами способны изменять конформации подвижных гетероциклических систем. Примерами таких взаимодействий могут служить образование водородных связей с гидроксильными группами и трансаннулярные взаимодействия нуклеофильных и электрофильных атомов в средних по размеру циклах.

ЗАДАЧИ

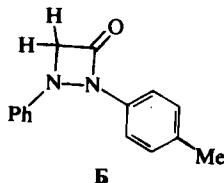
1. Рассчитайте угловое отклонение от неапряженных значений в углах связей для приведенных ниже соединений. Примите за «нормальные» значения 109° (sp^3) и 120° (sp^2) и считайте, что гетероциклы имеют правильную геометрию (треугольную, четырехугольную и пятиугольную).



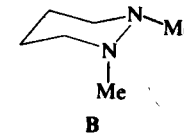
2. Оксазиридины А ($R = CMe_3$) выделяют в оптически чистом виде, но они рацемизируются при нагревании в растворе до $60-100^\circ C$. Соответствующий оксазиридин с $R = Me$ рацемизируется в 8000 раз медленнее при $100^\circ C$. Обсудите способность этих соединений существовать в энантиомерных формах и объясните причину повышенной скорости рацемизации *tert*-бутилпроизводного.



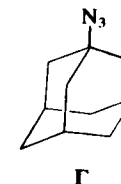
3. Сигнал метиловой группы для азетидиона Б проявляется в спектре ПМР в виде отчетливого синглета ($\delta 4,84$ м.д.) при $35^\circ C$, но в виде двух АВ дублетов ($\delta 4,53$ и $5,25$ м.д., $J = 13$ Гц) при $-50^\circ C$. Объясните этот факт.



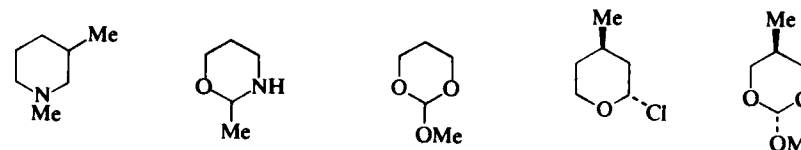
4. 1-Метилпиперидин существует преимущественно в форме кресла с экваториальной метильной группой. 1,2-Диметилгексагидропиридазин (В) содержит значительную долю показанного на схеме конформера с одной метильной группой в аксиальном положении. Объясните этот факт.



5. При фотолизе 1-азидоадамантана (Г) в циклогексане с высоким выходом образуется соединение с брутто-формулой $C_{20}H_{30}N_2$. Предложите строение полученного соединения и механизм его образования.

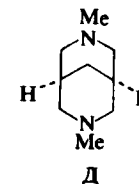


6. Предскажите наиболее стабильную конформацию (в неполярном растворителе) для каждой из приведенных ниже структур:

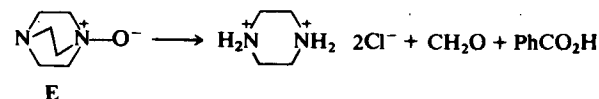


7. Объясните следующие факты:

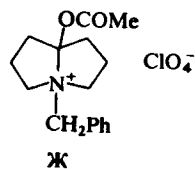
а) Диамин Д титруется как моноамин и проявляет свойства сильного основания (pK_a его соли 11,88).



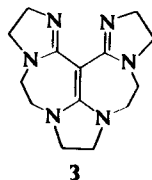
б) В результате реакции N-оксида Е с бензоилхлоридом в хлороформе выпадает осадок, который при обработке 1 моль/л HCl дает следующее соединение:



в) Соль Ж быстро ацилирует пиперидин в дихлорэтане при -20°C .



8. Пентациклический амин 3 — одно из наиболее сильных известных органических оснований ($\text{p}K_{\text{a}}$ в ацетонитриле 29,22). По какому атому азота происходит протонирование? Какие факторы определяют его высокую основность?



ЛИТЕРАТУРА

- Greenberg A., Liebman J.F., Strained Organic Molecules, Acad. Press, New York, 1978.
- Pihlaja K., Taskinen E., in Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, ed. A.R.Katritzky, Acad.Press, New York, 1974, Vol. 6.
- Dewar M.J.S., Ford G.P., J.Am.Chem.Soc., 1979, Vol. 101, p. 783.
- Van Alsenoy C., Figeys H.P., Greerlings P., Theor.Chim.Acta, 1980, Bd. 55, S. 87.
- Fowler F.W., Hassner A., J.Am.Chem.Soc., 1968, Vol.90, p. 2875.
- Dolphin D., Wick A., Tabulation of Infrared Spectral Data, Wiley-Interscience, New York, 1977.
- de Meijere A., Angew.Chem.Int.Edn.Engl., 1979, Vol. 18, p. 809.
- Cromwell N.H., Bambury R.E., Adelfang J.L., J.Am.Chem.Soc., 1960, Vol.82, p. 4241.
- Dermer O.C., Ham G.E., Ethyleneimine and Other Aziridines, Acad.Press, New York, 1969.
- Carter R.E., Drakenberg T., Chem.Comm., 1972, p. 582.
- Lambert J.B., Top.Spectrochem., 1971, Vol.6, p. 52.
- Brois S.J., Tetrahedron Lett., 1968, p. 5997.
- Brois S.J., J.Am.Chem.Soc., 1968, Vol.90, p. 506.
- Brois S.J., J.Am.Chem.Soc., 1970, Vol.92, p. 1079.
- Jennings W.B., Boyd D.R., in The Stereodynamic of Organonitrogen Compounds, ed. J.L.Lambert, Y.Takeuchi, VCH, New York, 1992, p. 119.
- Coll J.C., Crist D.R., del Barrio C.G., Leonard N.J., J.Am.Chem. Soc., 1972, Vol. 94, p. 7092.
- Alder R.W., Chem.Rev., 1989, Vol. 89, p. 1215.
- Riddell F.G., The Conformational Analysis of Heterocyclic Compounds, Acad.Press, London, 1980.

- Ryan P.B., Todd H.D., J.Chem.Phys., 1977, Vol. 67, p. 4787.
- Renner C.A., Greene F.D., J.Org.Chem., 1976, Vol. 41, p. 2813.
- Warner P.M., Chem.Rev., 1989, Vol. 89, p. 1067.
- Becker K.B., Gabutti C.A., Tetrahedron Lett., 1982, Vol. 23, p. 1883.
- Sasaki T., Eguchi S., Okano T., Wakata Y., J.Org.Chem., 1983, Vol. 48, p. 4067.
- Pracejus H., Kehlen M., Kehlen H., Matschiner H., Tetrahedron, 1965, Vol. 21, p. 2257.
- Bennet A.J., Wang Q.-P., Slebocka-Tilk H., Somayaji V., Brown R.S., Santarsiero B., J.Am.Chem.Soc., 1990, Vol. 112, p. 6383.
- Armarego W.L.F., Stereochemistry of Heterocyclic Compounds, Wiley-Interscience, New York, 1977.
- Lambert J.B., Featherman S.I., Chem.Rev., 1975, Vol. 75, p. 611.
- Elieil E.L., Accounts Chem.Res., 1970, Vol. 3, p. 1.
- Elieil E.L., Angew.Chem.Int. Edn.Engl., 1972, Vol. 11, p. 739.
- Johnson C.D., Jones R.A.Y., Katritzky A.R., Palmer C.R., Schofield K., Wells R.J., J.Chem.Soc., 1965, p. 6797.
- Nelson S.F., Accounts Chem.Res., 1978, Vol. 11, p. 14.
- Katritzky A.R., Patel R.C., Riddell F.G., Angew.Chem.Int.Edn.Engl., 1981, Vol. 20, p. 521.
- Crabb T.A., Katritzky A.R., Adv.Heterocycl.Chem., 1984, Vol. 36, p. 1.
- Carreira L.A., Lord R.C., J.Chem.Phys., 1969, Vol. 51, p. 2735.
- Dutler R., Rauk A., Sorensen T.S., J.Am.Chem.Soc., 1987, Vol. 109, p. 3224.
- Müller K., Eschenmoser A., Helv.Chim.Acta, 1969, Bd. 52, S. 1823.
- Szarek W.A., Horton D. (eds.), The Anomeric Effect: Origin and Consequences, ACS Symposium Series no. 87, Am.Chem.Soc., Washington D.C., 1979.
- Kirby A.J., The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen, Springer-Verlag, Heidelberg, 1983.
- Gelin M., Bahurel Y., Descotes G., Bull.Soc.Chim.Fr., 1970, p. 3723.
- Schleyer P. von R., Jemmis E.D., Spitznagel G.W., J.Am.Chem.Soc., 1985, Vol. 107, p. 6393.
- Altona C., Romers C., Acta Cryst., 1963, Vol. 16, p.1225.
- Atkins T.J., J.Am.Chem.Soc., 1980, Vol. 102, p. 6364.
- Erhardt J.M., Grover E.R., Wuest J.D., J.Am.Chem.Soc., 1980, Vol. 102, p. 6365.
- Grob C.A., Schiess P.W., Angew.Chem.Int. Edn.Engl., 1967, Vol. 6, p. 1.
- Jones P.R., Chem.Rev., 1963, Vol. 63, p. 461.
- Valters R., Russ.Chem.Rev., 1974, Vol. 43, p. 665.
- Birnbaum K.B., Acta Cryst.(B), 1972, p. 2825.
- Birnbaum G.I., J.Am.Chem.Soc., 1974, Vol. 96, p. 6165.
- Leonard N.J., Klainer J.A., J.Org.Chem., 1968, Vol. 33, p. 4269.
- Leonard N.J., Rec.Chem.Progr., 1956, Vol. 17, p. 243.

4.1. ВВЕДЕНИЕ

В данной главе будут рассмотрены общие методы, применяемые для конструирования гетероциклических соединений из ациклических предшественников. Для большинства кольцевых систем известен широкий спектр практически используемых синтетических подходов. Среди них встречаются как одностадийные, так и сложные многостадийные синтезы. В некоторых случаях новая гетероциклическая система может быть получена из другой при нагревании, облучении или при использовании дополнительных реагентов. Выбор того или иного метода в каждом конкретном случае во многом зависит от того, какие заместители необходимо ввести в образующийся гетероцикл.

Данная глава прежде всего посвящена реакциям, приводящим к образованию гетероциклов, и используемым для этого разнообразным синтетическим процессам. Применение реакций, приводящих к образованию циклов, не ограничивается синтезом гетероциклических соединений, они также используются для получения широкого набора разнообразных структур. Выбор исходных соединений определяется необходимостью введения тех или иных гетероатомов и заместителей. Характер химического процесса, лежащего в основе циклообразования, обычно в большей степени зависит от размера кольца и степени его ненасыщенности, чем от природы присутствующего гетероатома. Этим обусловлено применение стандартных методов органической химии при синтезе циклических структур.

Все используемые реакции этого типа можно разделить на две большие группы. Процессы, при которых замыкание цикла связано с образованием одной связи, называют *циклизациями* или *реакциями замыкания цикла*. Другой тип циклообразования, связанный с формированием одновременно двух связей будущего цикла и не сопровождающийся элиминированием малых молекул, принято относить к реакциям *циклоприсоединения*. Такая классификация процессов циклообразования довольно условна, однако в дальнейшем мы

будем широко ее использовать. В действительности не существует четкого различия между этими двумя типами процессов, и для синтеза большинства гетероциклов можно успешно использовать как реакции циклоприсоединения, так и реакции циклизации. Важно также отметить, что замыкание цикла в сложном многоступенчатом процессе происходит одностадийно, однако акт циклообразования в большинстве случаев следует непосредственно за предыдущей стадией и сильно связан с ней, так что «ациклический предшественник» в большинстве случаев невозможно зафиксировать.

При создании оптимального плана синтеза конкретного гетероциклического соединения необходимо решить следующие ключевые задачи: 1) выбрать одну из связей будущей циклической системы, образование которой наиболее удобно на стадии циклообразования; 2) определить степень ненасыщенности образующегося циклического соединения и возможность ее окисления; 3) установить, на каком этапе, т. е. до, на или после стадии циклообразования, целесообразно ввести необходимые заместители в циклическую структуру. Настоящая глава главным образом будет посвящена обсуждению первого из перечисленных выше пунктов, здесь мы рассмотрим основные процессы, приводящие к образованию цикла, и обсудим границы их применимости. Относительно второго пункта следует отметить, что дальнейшее окисление гетероцикла часто проходит успешно, особенно в тех случаях, когда это приводит к ароматическим соединениям. Возможно также восстановление двойной связи без разрыва циклической системы; следовательно, обычно нет необходимости достигать требуемой степени ненасыщенности гетероцикла на стадии циклообразования. При обсуждении третьего пункта необходимо принимать во внимание химические свойства конкретных гетероциклических систем, однако некоторые общие замечания по этому вопросу также будут приведены в этой главе. Например, карбонильную группу часто удобно вводить на стадии замыкания цикла в результате нуклеофильной атаки по карбонильному углероду эфиров или родственных производных карбоновых кислот. Замыкание цикла в результате нуклеофильной атаки по нитрильной группе сопровождается образованием *S*-аминопроизводных гетероциклов (разд. 4.2.5).

Обсуждение возможных подходов к «конструированию» целевой гетероциклической молекулы удобно проводить с позиций ретросинтетического анализа. Для этого производят мысленные операции, противоположные по результатам синтетическим реакциям. В качестве примера рассмотрим возможные подходы к синтезу триа-

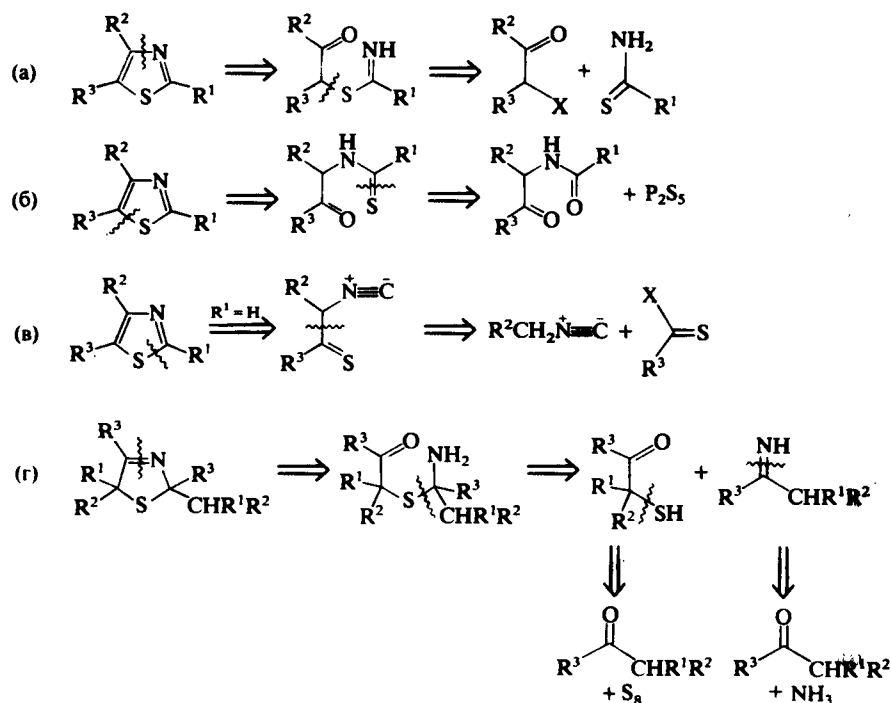


Рис. 4.1. Ретросинтетический анализ тиазольной системы (применение схемы 2 см. в работе [1]).

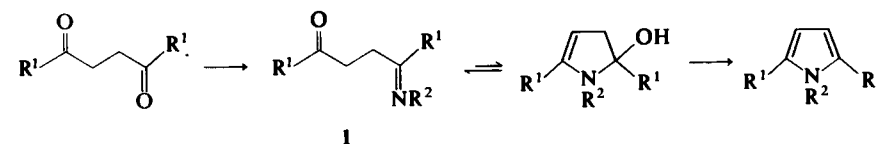
зольного кольца. Ретросинтетическая схема (рис. 4.1, а—г) выявляет три пригодные в этом случае реакции замыкания цикла. Проведя последовательно фрагментацию молекулы, можно найти доступные исходные соединения для синтеза целевой циклической системы. Все три последовательности реакций одинаково дееспособны при синтезе тиазолов. Обычно в таких многостадийных процессах нет необходимости в выделении интермедиатов, непосредственных предшественников циклических структур, и в действительности возможно варьирование последовательности стадий процесса. Наглядным подтверждением этого может служить высокоэффективный «оперот» синтез 2,5-дигидротиазола из кетона, серы и аммиака при комнатной температуре. Соответствующая этому процессу ретросинтетическая схема представлена на рис. 4.1, г, хотя реально существующий порядок образования связей может быть другим (к примеру, связь C—S, возможно, образуется после связи C=N).

4.2. РЕАКЦИИ ЗАМЫКАНИЯ ЦИКЛА

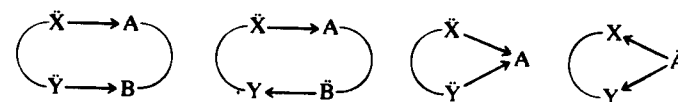
4.2.1. ТИПЫ РЕАКЦИЙ

Реакции замыкания цикла включают внутримолекулярное образование σ -связи. В гораздо большей степени распространены процессы, в которых нуклеофильный центр атакует электрофильный. Если реакций этого типа можно перечислить следующие: нуклеольное замещение при насыщенном атоме углерода, нуклеофильное присоединение к ненасыщенному атому углерода и нуклеофильное присоединение — элиминирование. Гетероциклические системы можно также получить в результате внутримолекулярного радиального процесса, электроциклического замыкания цикла с участием сопряженной π -электронной системы или с участием карбенолитренов. Все эти процессы будут проиллюстрированы в последующих разделах.

Хотя реакция замыкания цикла включает образование одной связи, обычно интермедиат получают *in situ* из двух или более простых реагентов. Такой практический прием проиллюстрирован на примере синтеза тиазола (рис. 4.1). Другой пример — синтез пирролов по Паалю — Кнорру из 1,4-дикарбонильных соединений и первичных аминов. Стадия циклизации включает нуклеофильную атаку иминного атома азота по карбонильной группе в интермедиате I. Этот интермедиат можно обнаружить и охарактеризовать методом спектроскопии ^{13}C -ЯМР (обзор см. [2]).

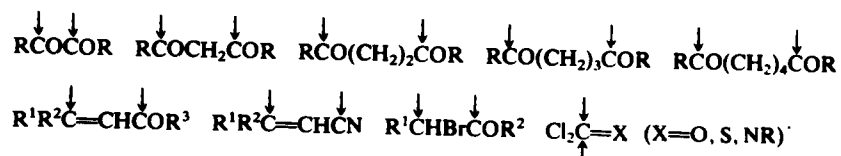


Следует отметить, что 1,4-дикетон в данном случае дважды выступает в роли электрофила — при взаимодействии с амином и с иминном. И в большинстве других синтезов первоначально нуклеофил-электрофильное взаимодействие двух реагентов влечет за собой процесс аналогичного типа, приводящий к замыканию цикла. Различные возможные типы таких взаимодействий показаны ниже.

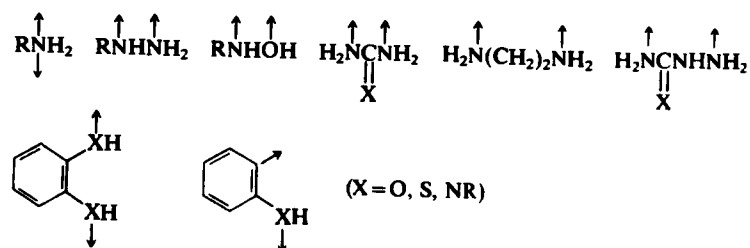


Примеры «строительных блоков», часто используемых при синтезе гетероциклов, приведены на рис. 4.2. Соединения, содержащие карбонильную группу (альдегиды, кетоны, хлороангидриды, эфиры карбоновых кислот, а также другие соединения) широко используются как электрофилы.

Реагенты с двумя электрофильными центрами



Реагенты с двумя нуклеофильными центрами



Реагенты с электрофильным и нуклеофильным центрами

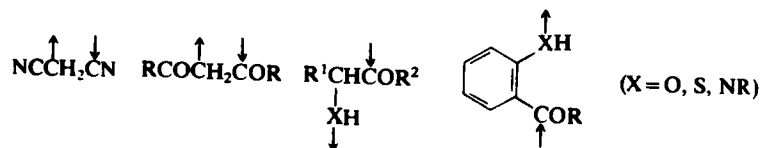


Рис. 4.2. Примеры «строительных блоков» различного типа, используемых при синтезе гетероциклов.

Наиболее важный метод синтеза бензоконденсированных гетероциклов состоит в аниелировании гетероциклического кольца к бензольному. При этом существует два основных стратегических подхода: использование ди-*орто*-производных бензола и монозамещенных бензолов, в которых *орто*-положения реагируют как нуклеофи-

лы (т. е. подвергаются электрофильной атаке). Например, хинолиновая система может быть получена из 2-аминобензальдегида с использованием двухуглеродного реагента с электрофильным и нуклеофильным центрами (рис. 4.3, а). Альтернативный подход основан на использовании анилина и трехуглеродного реагента с двумя электрофильными центрами, например α,β -ненасыщенного кетона (рис. 4.3, б). Недостаток второго подхода связан с неоднозначностью протекания процесса при наличии в анилине неэквивалентных *орто*-положений (рис. 4.3, в).

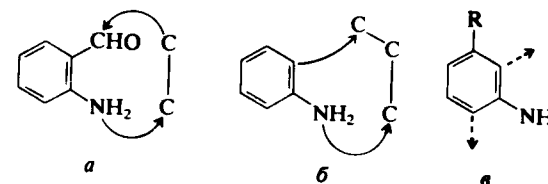


Рис. 4.3. Подходы к синтезу хинолиновой системы.

Система номенклатуры для описания возможных типов циклизаций проиллюстрирована на рис. 4.4. Она определяется характером гибридизации атома, атакуемого нуклеофилом, и тем, происходит ли сдвиг электронов от нуклеофильного центра к эндоциклическому (*эндо*) или экзоциклическому (*экзо*) атому.

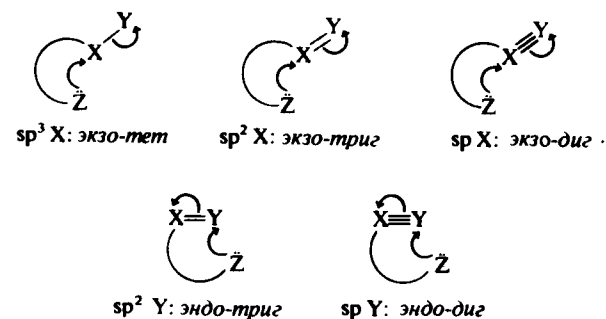


Рис. 4.4. Варианты замыкания цикла при нуклеофильно-электрофильном взаимодействии.

Внутримолекулярное замещение при насыщенном атоме углерода — пример *экзо-тет*-процесса, а нуклеофильное присоединение к карбонильной группе и процессы присоединения — элиминирования

с участием карбонильной группы относятся к *экзо-триг*-типу. В дальнейшем будут рассмотрены основные типы циклизаций и некоторые примеры других типов реакций замыкания цикла.

Для того чтобы определить, какая из циклических систем образуется преимущественно при замыкании цикла, необходимо учитывать размер образующегося цикла и характер переходного состояния, приводящего к нему. Свободная энергия активации ΔG^\ddagger процесса состоит из энтальпийной (ΔH^\ddagger) и энтропийной ($T\Delta S^\ddagger$) компонент (T — абсолютная температура):

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

Энтропия активации для внутримолекулярного процесса связана с вероятностью подхода двух реакционных центров одной молекулы друг к другу. Эта вероятность уменьшается (ΔS^\ddagger приобретает большое отрицательное значение) при увеличении длины цепи. Энтальпия активации отражает напряженность переходного состояния, приводящего к образованию цикла. Значение энтальпии активации наименьшее при образовании пяти- и шестичленных циклов и несколько увеличивается при образовании более напряженных трех- и четырехчленных циклических систем. Значение ΔH^\ddagger велико при образовании циклов среднего размера (от восьми- до одиннадцатичленных), что связано с пространственными взаимодействиями в кольце. Значение свободной энергии активации при образовании циклов среднего размера также велико, поэтому замыкание таких циклов затруднено.

Другой важный фактор при определении возможности протекания процесса замыкания цикла связан с геометрией подхода нуклеофильного центра к электрофильному в переходном состоянии. Хорошо известно, например, что при бимолекулярном нуклеофильном замещении при насыщенном атоме углерода реализуется переходное состояние, в котором нуклеофил приближается со стороны, противоположной уходящей группе. Атака нуклеофилом карбонильной группы предпочтительна сверху или снизу плоскости связи $C=O$ под углом, близким к тетраэдрическому. Преимущественные направления атаки нуклеофилами различных электрофильных центров продемонстрированы на рис. 4.5. Вероятно, небольшие отклонения от подходящей геометрии допустимы (обзор см. [7]), однако напряжение в некоторых типах процессов, приведенных на рис. 4.4, затрудняют образование циклов с пятью и меньшим количеством атомов. Например, можно предположить, что процесс *эндо-триг* «невыгоден» для образования циклов с числом атомов, меньшим

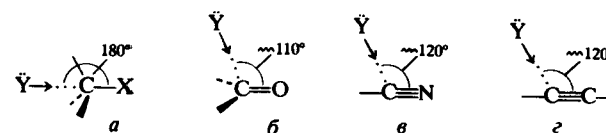


Рис. 4.5. Предпочтительная геометрия переходных состояний при нуклеофильной атаке. *a* — замыкание цикла с участием связи $C-X$ [3]; *b* — замыкание цикла с участием связи $C=O$ [4]; *v* — замыкание цикла с участием связи $C \equiv N$ [5]; *z* — замыкание цикла с участием связи $C=C$ [6].

шести. Действительно, такие реакции идут с большим трудом. Процесс *эндо-диг* с этой точки зрения еще более «невыгоден», но приводит к замыканию пятичленных циклов. Это возможно из-за того, что π -связи функциональной группы с sp -гибридизованным атомом углерода расположены в той же плоскости, что и нуклеофил, тогда как в *эндо-триг*-процессе подход нуклеофила осуществляется сверху или снизу плоскости молекулы (обзор см. [7]).

4.2.2. ЗАМЕЩЕНИЕ ПРИ НАСЫЩЕННОМ АТОМЕ УГЛЕРОДА

Внутримолекулярный вариант реакции S_N2 -типа широко используется для замыкания насыщенных гетероциклов. Наиболее легко этот процесс протекает при образовании пяти- и шестичленных циклов, поскольку при таком размере кольца наблюдается наилучший баланс между энтальпийной и энтропийной компонентами — кольца не напряжены и переходные состояния доступны. Данные о влиянии длины цепи на скорость реакций внутримолекулярного нуклеофильного замещения двух типов приведены в табл. 4.1.

Таблица 4.1. Влияние длины цепи на скорость внутримолекулярного нуклеофильного замещения

а) Циклизация бромалкиламинов $Br(CH_2)_n \cdot NH_2$ (вода, 25°C) [8]

| Размер кольца (<i>n</i>) | Относительная скорость |
|----------------------------|------------------------|
| 3 | 70 |
| 4 | 1 |
| 5 | 60000 |
| 6 | 1000 |
| 7 | 2 |

Продолжение табл. 4.1

б) Циклизация анионов ω -бромocarбоновых кислот $\text{Br}(\text{CH}_2)_n-2\text{CO}_2^-$ (99%-ный водный ДМСО, 50 °С) [9]

| Размер кольца (n) | Относительная скорость |
|-------------------|------------------------|
| 3 | 21,7 |
| 4 | 24000 |
| 5 | 2800000 |
| 6 | 26000 |
| 7 | 97,3 |
| 8 | 1,00 |
| 9 | 1,12 |
| 10 | 3,35 |
| 11 | 8,51 |
| 15 | 45,1 |
| 23 | 60,4 |

Циклизация бромoалкиламинов $\text{Br}(\text{CH}_2)_{n-1}\text{NH}_2$ с образованием пяти- и шестичленных циклов особенно благоприятна. Азиридины ($n = 3$) образуются в результате этого процесса также достаточно легко, несмотря на существующее напряжение в трехчленном цикле. Малая степень упорядочения, требуемая для переходного состояния, облегчает протекание реакции. [Циклизация бромoацетат-анионов, приводящая к α -лактону, идет существенно медленнее (табл. 4.1), возможно, из-за возникновения дополнительного напряжения, связанного с включением sp^2 -гибридного атома углерода в цикл.]

Реакции этого типа сопровождаются инверсией при атоме углерода. На рис. 4.6 приведен пример стереоселективного образования *цис*- и *транс*-2,3-дифенилазиридинов из *трео*- и *эритро*-хлороаминов.

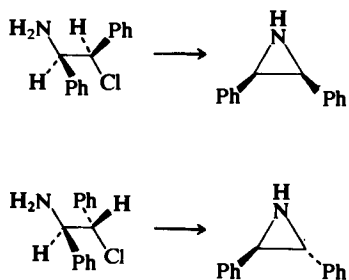


Рис. 4.6. Замыкание цикла при нуклеофильном замещении с инверсией [10, 11].

В тех случаях, когда скорость замыкания цикла мала, вероятно протекание межмолекулярных процессов и выход циклического продукта снижается. Например, взаимодействие 3-хлоропропанола с гидроксидом натрия в водном метаноле приводит к ациклическим продуктам сольволиза с выходом 78% и к оксетану лишь с выходом 14% (рис. 4.7).

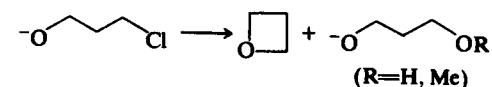


Рис. 4.7. Конкуренция между реакциями замыкания цикла и сольволиза [12].

Эффективность замыкания трех- и четырехчленных циклов увеличивается, если атом углерода, несущий нуклеофильную группу, максимально замещен. Это проиллюстрировано на примере образования оксиранов из этиленхлорогидринов (табл. 4.2). Увеличение скорости при введении заместителей связано с тем (см. гл. 3), что при образовании малого цикла величины валентных углов отклоняются от тетраэдрического, что уменьшает стерические затруднения (обзор см. [8]).

Таблица 4.2. Относительные скорости реакций замыкания цикла для этиленхлорогидринов (води. NaOH, 18 °С) [8]

| Субстрат | Относительная скорость |
|----------|------------------------|
| | 1 |
| | 325 |
| | 39 000 |

Как сообщалось в разд. 4.2.1, синтетическая значимость процессов замыкания цикла существенно возрастает при создании методов, позволяющих генерировать *in situ* подходящие предшественники циклических соединений. Для получения оксиранов из карбонильных соединений обычно используют два основных метода: реакцию Дарзана — взаимодействие карбонильных соединений с α -галоген-

нокетонами и эфирами α -галогенокарбоновых кислот (обзор см. [13]) или синтеза с использованием илидов серы (обзор см. [14]). Внутримолекулярное нуклеофильное замещение в образующихся интермедиатах приводит к замыканию оксиранового цикла (рис. 4.8).

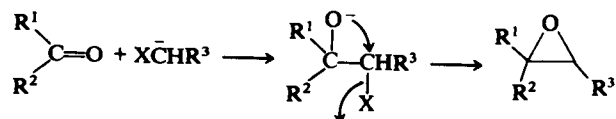


Рис. 4.8. Получение оксиранов из карбонильных соединений с использованием реакции Дарзана ($X = \text{Cl}, \text{Br}$) и илидов серы ($X = \text{S}^+ \text{R}_2^-$).

В процессах замыкания цикла, основанных на внутримолекулярных S_N -реакциях, используют в качестве нуклеофилов не только amino- и гидроксигруппы. В табл. 4.3 приведены примеры реакций,

Таблица 4.3. Примеры реакций замыкания цикла с использованием внутримолекулярного нуклеофильного замещения при насыщенном атоме углерода^a

| Реагенты | Интермедиат | Продукт реакции | Литература |
|---|-------------|-----------------|------------|
| 1. RCONH-CH2Cl, NHOC_6H_5 , NaH | | | 15 |
| 2. $\text{SOCl}_2, \text{Et}_3\text{N}$ | | | 16 |
| 3. $\text{R}^1\text{COCH}_2\text{Cl}, \text{R}^2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et},$ пиридин ^b | | | 17 |
| 4. $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2\text{Br}^-, \text{MeCOCH}_2\text{COMe}, ^-\text{OEt}$ | | | 18 |

^a Все приведенные процессы замыкания цикла относятся к *экзо-тет*-типу.

^b Синтез фуранов по методу Фейста — Бенари.

в которых еноляты кетонов и амиды в присутствии оснований выступают в качестве нуклеофилов.

4.2.3. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ К КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЕ

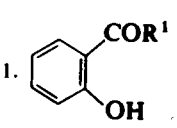
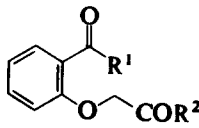
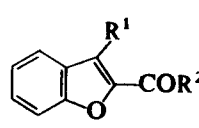
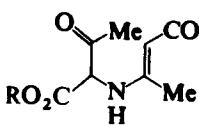
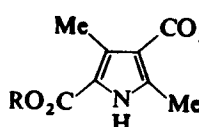
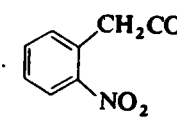
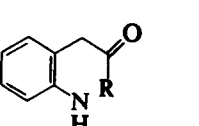
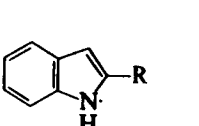
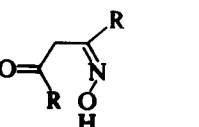
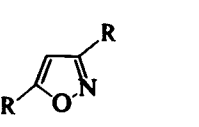
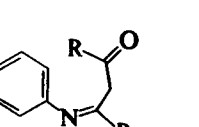
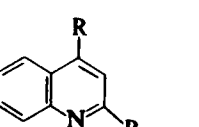
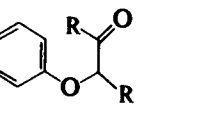
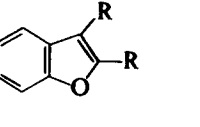
Внутримолекулярное нуклеофильное присоединение к карбонильной группе широко используется для синтеза гетероциклических соединений. Нуклеофильная атака по карбонильной группе эфиров и хлороангидридов карбоновых кислот, а также аналогичных соединений сопровождается элиминированием уходящей группы, а карбонильная группа сохраняется в образующемся гетероцикле. Присоединение нуклеофила к карбонильной группе альдегидов и кетонов обычно влечет за собой дегидратацию образующегося циклического интермедиата, особенно в случаях, приводящих к гетероароматическим соединениям. При использовании слабых нуклеофилов циклизацию проводят при кислом катализе, в этом случае нуклеофил атакует активированную протонированием карбонильную функцию.

Различают три типа внутримолекулярного замыкания цикла с участием карбонильной групп альдегидов и кетонов (табл. 4.4): замыкание цикла по альдольному типу включает атаку нуклеофильным атомом углерода и приводит к гетероароматическому соединению; замыкание цикла происходит при нуклеофильной атаке гетероатомом; нуклеофильная атака *орто*-углеродного атома производных бензола приводит к бензоконденсированным гетероциклам.

Пример 1, приведенный в табл. 4.4, как и большинство циклизаций такого типа, требует присутствия слабых оснований, например, карбоната калия. Карбанион, образующийся при депротонировании метиленовой группы, вступает во внутримолекулярную альдольную конденсацию, а дальнейшая дегидратация приводит к образованию производного бензофурана. При синтезе пирролов по Кнорру (пример 2) замыкание цикла происходит при нуклеофильной атаке β -углеродным атомом енаминного фрагмента по карбонильному атому углерода ацетильной группы. Так же как и в предыдущем случае, дегидратация приводит к ароматическому гетероциклу. Практические аспекты метода синтеза пирролов по Кнорру обсуждаются в гл. 6.

Метод синтеза 2-замещенных индолов (табл. 4.4, пример 3) основан на замыкании цикла при нуклеофильной атаке атомом азота аминогруппы карбонильной функции. Аминосоединение обычно не выделяют, а генерируют *in situ* при восстановлении. Также легко

Таблица 4.4. Примеры циклизаций, включающих нуклеофильную атаку по карбонильной группе^a

| Реагенты | Интермеднат | Продукт реакции | Литература |
|--|---|---|------------|
| а) Циклизация альдольного типа | | | |
| 1.  BrCH ₂ COR ² , основание |  |  | 19 |
| 2. MeCOCH(NH ₂)CO ₂ R, MeCOCH ₂ CO ₂ R |  |  | 20 |
| б) Циклизация по нуклеофильным гетероатомам | | | |
| 3.  , H ₂ /Ni |  |  | 21 |
| 4. RCOCH ₂ COR, H ₂ NOH |  |  | 22 |
| в) Циклизация по орто-положению кольца | | | |
| 5. RCOCH ₂ COR, PhNH ₂ , H ⁺ |  |  | 23 |
| 6. RCOCH(Cl)R, PhOH, основание; затем ZnCl ₂ |  |  | 19 |

^a Все приведенные процессы замыкания цикла относятся к *экзо-триг*-типу.^б α -Аминокетоны обычно генерируют *in situ* из соответствующих оксимов.

замыкание цикла идет при атаке гидроксильной и тиольной группами. Например, при синтезе изоксазолов (пример 4) взаимодействие β -дикарбонильного соединения с гидросиламином приводит к монооксиму, который можно обнаружить в реакционной смеси. Дальнейшее замыкание цикла в монооксиме протекает довольно быстро и сопровождается элиминированием молекулы воды.

В большинстве методов синтеза бензоконденсированных гетероциклических соединений в качестве исходных соединений используют монозамещенные производные бензола. Свободное *орто*-положение бензольного кольца во многих случаях способно нуклеофильно атаковать электрофильный атом углерода карбонильной группы, расположенной в боковой цепи. Реакции такого типа обычно требуют кислотного катализа (протоиные кислоты или кислоты Льюиса) для активации карбонильной группы. При синтезе хинолинов по Комба подходящий интермеднат для замыкания цикла получают *in situ* из анилина и diketона (пример 5). В противоположность этому, при синтезе бензофуранов обычно используют предварительно выделенный арилоксикетон (пример 6). После замыкания цикла происходит быстрая дегидратация, приводящая к гетероароматическим соединениям.

4.2.4. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ К ДРУГИМ ДВОЙНЫМ СВЯЗЯМ

Примеры замыкания цикла за счет нуклеофильного присоединения к двойным связям, отличным от C=O, приведены в табл. 4.5. В качестве электрофилов могут выступать активированные связи C=S и C=N (примеры 1 и 2). Аналогично может проявлять себя активированная связь C=C (пример 3), в этом случае наблюдается внутримолекулярное сопряженное присоединение. Следует отметить, что в примере 3 реализуется кинетически предпочтительный *экзо-триг*-процесс, приводящий к замыканию четырехчленного цикла, а не возможный также *эндо-триг*-процесс образования пятичленного цикла.

Большинство методов синтеза гетероциклических соединений основано на циклизациях с участием электрофильного углеродного центра. Однако известно несколько аналогичных процессов с участием электрофильного атома азота. Пример 4 демонстрирует один из таких процессов, в которых в качестве электрофила выступает нитрогруппа.

Таблица 4.5. Другие примеры экзо-триг-циклизаций

| Реагенты | Интермедиаг | Продукт реакции | Литература |
|---|-------------|-----------------|------------|
| 1. $R_2C(OH)C(OH)R_2$, $Cl_2C=S$ | | | 24 |
| 2. $PhNHCOCH_2R$, $POCl_3$, Me_2NCHO | | | 25 |
| 3. $Ph-N-CH(CO_2Et)_2$ | | | 26 |
| 4. $NaOH$ в олн. | | | 27 |

К экзо-триг-процессам относятся также такие реакции, в которых замыкание цикла происходит в результате внутримолекулярного присоединения к неактивированной связи $C=C$. Большинство реакций подобного типа инициируется атакой по двойной связи внешним электрофилом. Образующийся при этом катионный интермедиаг захватывает внутренний нуклеофил. Пример такой реакции приведен на рис. 4.9 [28]. В данном случае реакция инициируется

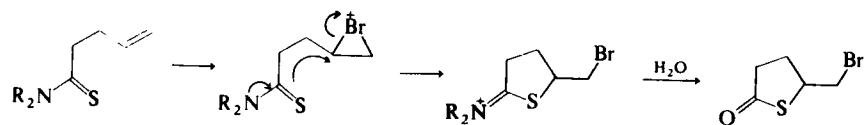


Рис. 4.9. Замыкание цикла с участием двойной углерод-углеродной связи, инициируемое бромом.

бромом. Для инициирования подобных реакций используются также и другие электрофилы: соли ртути(II), никеля(II) и других металлов [29], а также электрофильные органические производные селена, такие, как фенолселенилхлорид [30].

При синтезе пяти- и шестичленных гетероциклов, конденсированных с бензольным кольцом, используются циклизации, катализируемые палладием (обзор см. [31]). Большинство процессов этого типа можно рассматривать как внутримолекулярный вариант реакции Хека, например синтез 3-метилиндола (рис. 4.10, а) [32]. Палладий(0), генерируемый *in situ*, катализирует такие процессы. Внедрение Pd(0) по связи углерод — галоген приводит к образованию палладийорганического интермедиага, который впоследствии присоединяется по двойной связи. Возможная последовательность стадий этого процесса представлена на рис. 4.10, б.

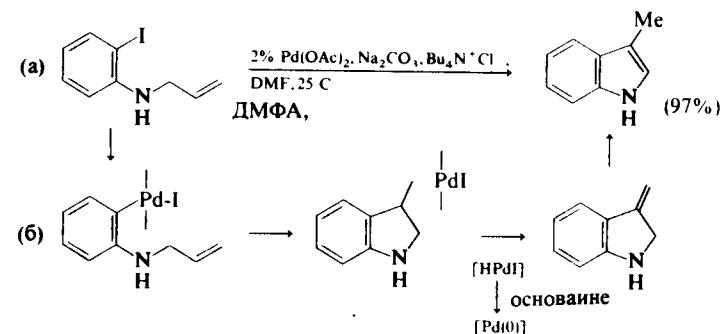


Рис. 4.10. Катализируемое палладием замыкание цикла в N-(2-иодофенил)аллиламине (а) и возможная последовательность стадий процесса (б).

Циклизации с участием тригонального центра относятся главным образом к экзо-процессам. Однако существует важная группа эндо-процессов, приводящих к образованию пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов. Они основаны на генерировании и взаимодействии с внутренним нуклеофилом иминиевых солей. Простые иминиевые соли эффективно реагируют только с сильными нуклеофилами. Один из примеров реакций такого типа — синтез изохинолинов по Пикте — Шпенглеру (рис. 4.11, а), в котором роль нуклеофила выполняет электроноизбыточное бензольное кольцо. N-Ацилиминиевые соли — более сильные электрофилы, их можно получить несколькими различными способами (обзоры см. [33, 34]). Пример их получения и использования приведен на рис. 4.11, б. Взаимодействие N-ацилиминиевого катиона, полученного при вос-

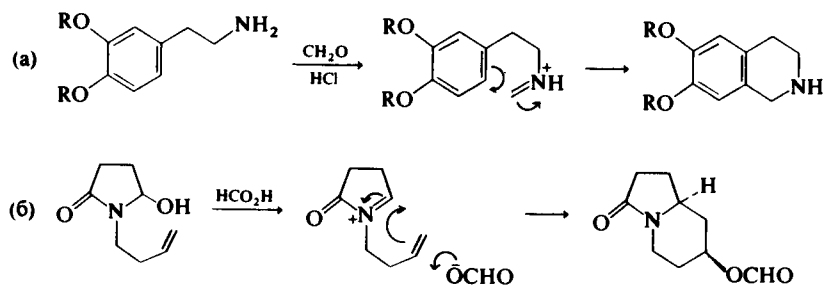


Рис. 4.11. Синтез изохинолина по Пикте — Шпейглеру (а) и пример циклизации N-ацилиминиевого иона (б).

становлении имида и последующей дегидратации, с внутренним нуклеофилом (связь C=C) приводит к замыканию новой циклической системы.

4.2.5. ЗАМЫКАНИЕ ЦИКЛА С УЧАСТИЕМ ТРОЙНЫХ СВЯЗЕЙ

Важный метод получения C-аминопроизводных гетероциклов состоит в нуклеофильном присоединении к связи C≡N (табл. 4.6, примеры 1—4).

Первоначально в результате замыкания цикла образуется иминопроизводное (рис. 4.12). Дальнейшая миграция протона приводит к более стабильным ароматическим C-аминопроизводным. В том

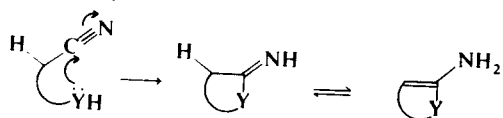


Рис. 4.12. Получение C-аминогетероциклов циклизацией нитрилов.

случае, если такая миграция невозможна, иминовая функция обычно гидролизуется до карбоильной при обработке реакционной смеси. Процесс экзо-присоединения не типичен для тройной связи углерод — углерод, однако все-таки может быть использован для получения некоторых пяти- и шестичленных гетероциклов (табл. 4.6, примеры 5 и 6). Реакционноспособный интермедиат — 1,2-дегидробензол, который можно рассматривать как циклический ацетилен, — используется при синтезе некоторых бензоконденсированных гетероциклов. Замыкание цикла происходит в результате внутримолекулярного нуклеофильного присоединения к тройной связи (табл. 4.6, пример 7).

Таблица 4.6. Некоторые примеры циклизаций, включающих экзо-присоединение к нитрилам и алкинам^а

| Реагенты | Интермедиат | Продукт реакции | Литература |
|---|-------------|-----------------|------------|
| 1. MeCOCH ₂ NH ₂ , CH ₂ (CN) ₂ | | | 35 |
| 2. (H ₂ N) ₂ CS, ^б PhCHBrCN | | | 36 |
| 3. EtO ₂ CC=NH.OEt, H ₂ NCH ₂ CN | | | 37 |
| 4. H ₂ NCR=CRCN, H ₂ NCH=NH | | | 35 |
| 5. HC≡C(CH ₂) ₃ OH, NaNH ₂ | | | 38 |
| 6. HC≡CCMeOH(CH ₂) ₃ NEt ₂ , основание | | | 39 |
| 7. Br, KNH ₂ | | | 40 |

^а Все приведенные процессы замыкания цикла относятся к экзо-диэ-типу.

^б Синтез тиазола по Ганчу.

эндо-Процессы замыкания циклов с участием тройных связей имеют особое значение при синтезе гетероциклов. Хотя течение таких реакций связано со стерическими трудностями, обусловленными линейной природой тройной связи, искажения для достижения подходящего переходного состояния происходят легко. Некоторые примеры *эндо*-процессов циклизации с участием тройной связи углерод—углерод приведены в табл. 4.7.

Таблица 4.7. Примеры *эндо*-процессов замыкания циклов с участием тройной углерод-углеродной связи*

| Реагенты | Интермедиа́т | Продукт реакции | Литература |
|---|--------------|-----------------|------------|
| 1. $R^1COC\equiv CR^2$, NH_2NH_2 | | | 41 |
| 2. $RC\equiv CC\equiv CR$, $H_2S, Ba(OH)_2$ | | | 42 |
| 3. $R^1C\equiv CCO_2R^2$, H_2NOH | | | 43 |

* Все приведенные циклизации относятся к 5-*эндо-диг*-типу.

эндо-Процессы замыкания циклов также характерны для изонитрилов. На этом основан удобный метод получения некоторых пятичленных азотсодержащих гетероциклов, причем часто эти соединения невозможно синтезировать другими методами. Наиболее характерная последовательность стадий синтеза гетероциклических соединений с использованием изонитрилов показана на рис. 4.13. Депротонирование изонитрила XCH_2NC при действии основания приводит к аниону, который в дальнейшем атакует ненасыщенный электрофильный центр. Образующийся в результате 5-*эндо-диг*-процесса интермедиа́т превращается в гетероцикл, не замещенный по положению 2.

Примеры циклизаций с участием изонитрилов приведены в табл. 4.8. Для получения ароматических гетероциклов широко используют тозилметилизоцианид (TOSMIC). Реакции с участием этого изоцианида протекают в мягких условиях и обычно сопровождаются элиминированием тозилного заместителя после циклизации.

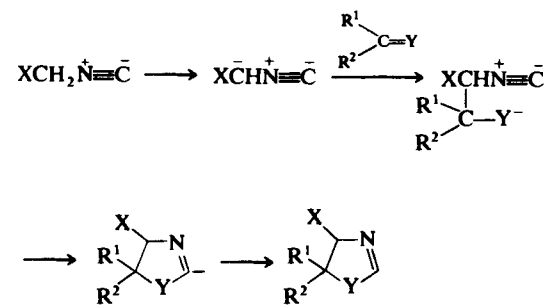


Рис. 4.13. Замыкание пятичленного цикла с участием изонитрила.

4.2.6. РАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ЗАМЫКАНИЯ ЦИКЛА (обзоры см. [49, 50])

Замыкание цикла происходит также при внутримолекулярном радикальном присоединении к π -связи. Этот метод используется для получения частично или полностью насыщенных пяти- и шестичленных гетероциклов. Обычно к циклизации приводит присоединение углеродного радикального центра к атому углерода π -связи (двойной или тройной углерод-углеродной, содержащей гетероатом, или части ароматического кольца). Гетероцикл образуется только в том случае, если в связующей цепи присутствует гетероатом. Лишь в некоторых случаях замыкание цикла происходит в результате образования π -связи с участием гетероатома (обычно из радикального центра). Внутримолекулярные циклизации необратимы, если радикал, присоединяющийся к π -связи, не отличается высокой стабильностью. Таким образом, этот процесс кинетически контролируемый. Пяти- и шестичленные циклы получают главным образом в результате предпочтительного *экзо*-процесса.

Структура соединения, образующегося в результате радикального замыкания цикла, зависит от способа получения свободного радикала. Один из наиболее общих методов проведения реакций этого типа проиллюстрирован на рис. 4.14. 3-Метилтетрагидрофуран получают восстановительным замыканием цикла в присутствии Bu_3SnH . Инициатором реакции служит азобис(изобутиронитрил),

Таблица 4.8. Циклизации с участием изонитрильной группы^a

| Реагенты | Интермедиа́т | Продукт реакции | Литература |
|---|--------------|-----------------|------------|
| 1. TsCH ₂ NC, K ₂ CO ₃ , RCHO | | | 44, 45 |
| 2. TsCH ₂ NC, K ₂ CO ₃ , R ¹ CH=NR ² | | | 44, 45 |
| 3. TsCH ₂ NC, NaH, R ¹ CH=CHCOR ² | | | 44, 45 |
| 4. TsCH ₂ NC, R ₄ NOH, CS ₂ | | | 44, 45 |
| 5. R ¹ O ₂ CCH ₂ NC, NaH, R ² COCl | | | 46, 47 |
| 6. MeNC, BuLi, PhCN | | | 46, 47 |
| 7. PhCH ₂ NC, BuLi, PhNCS | | | c |
| 8. LiNR ₂ ⁶ | | | 48 |

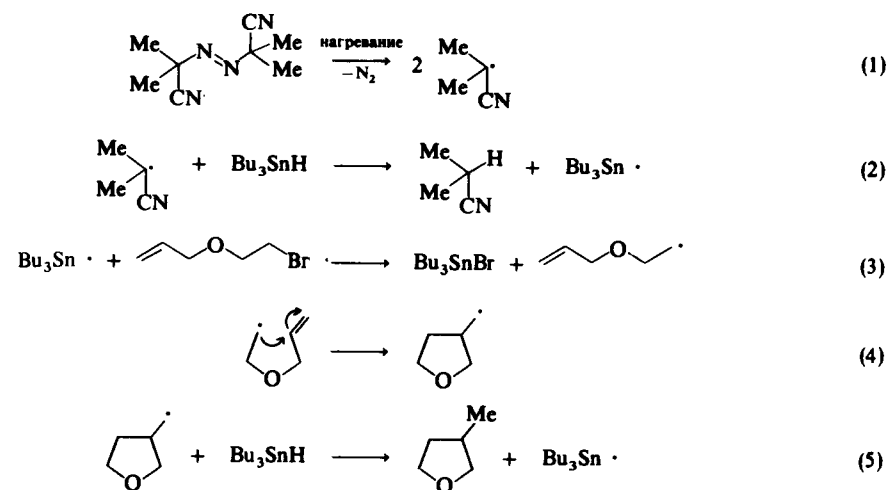
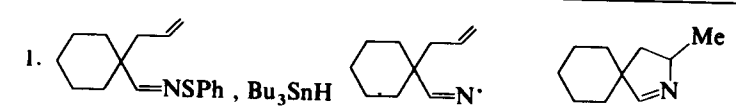
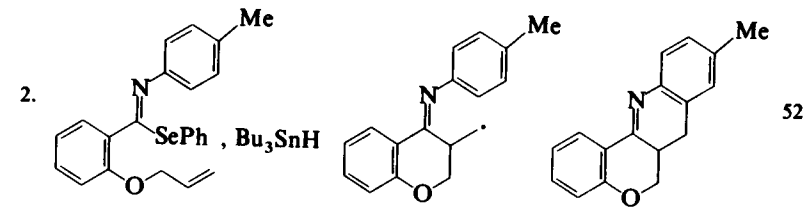
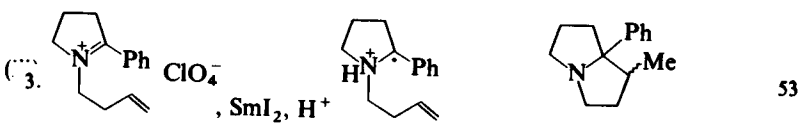
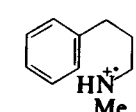
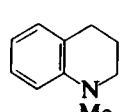
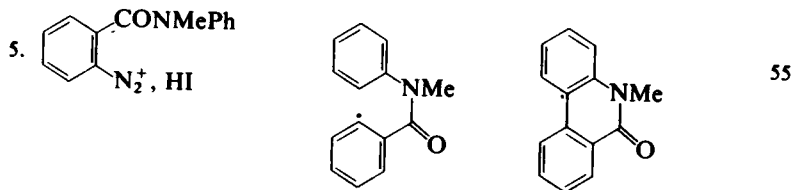
^a Все приведенные процессы относятся к 5-эндо-диг-типу.⁶ Процесс также может быть рассмотрен как 1,5-аннионная электроциклизация (см. разд. 4.28).

Рис. 4.14. Ради́кальная цепная циклизация с использованием гидро́да трибутило́лова.

расщепление которого приводит к образованию свободных радикалов (стадия 1). Затем радикал взаимодействует с трибутилгидридом олова и расщепляет слабую связь олово—водород (стадия 2). Образующийся при этом трибутилстанильный радикал обеспечивает отрыв атома брома от субстрата (стадия 3). Замыкание цикла в полученном на стадии 3 углеродном радикале приводит к новому алкильному радикалу (стадия 4). Отрыв этим радикалом атома водорода от трибутилгидрида олова дает конечный продукт и трибутилстанильный радикал (стадия 5). Стадии 3—5 продолжают и составляют цепной радикальный процесс.

Два других примера радикального замыкания цикла в присутствии трибутилгидрида олова приведены в табл. 4.9. Иминильный радикал генерируют при гомолитическом расщеплении связи N—S (пример 1). В примере 2 происходит одновременное замыкание двух гетероциклов, причём конечное соединение получено с высоким выходом. Остальные примеры в табл. 4.9 иллюстрируют другие возможности восстановительного радикального замыкания цикла. В примере 3 в качестве агента одноэлектронного восстановления используют иодид самария. Лучшие выходы гетероциклических соединений достигаются в присутствии эквивалента кислоты. Установлено, что протонированный аминоалкильный радикал более электрофилен, чем нейтральный. Аналогично, протонирование увеличивает электрофильность азотного радикального центра, превра-

Таблица 4.9. Примеры радикальных циклизаций

| Реагенты | Интермедиа́т | Продукт реакции | Литература |
|--|---|---|------------|
| 1.  | | | 51 |
| 2.  | | | 52 |
| 3.  | | | 53 |
| 4. $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{NMeCl}$, H_2SO_4 , MeCO_2H , Fe^{2+} |  |  | 54 |
| 5.  | | | 55 |

щая его в аммонийный радикал-катион. Пример 4 демонстрирует замыкание цикла с участием азотного радикального центра. Соли арилдiazония восстанавливаются в результате одноэлектронного переноса с потерей молекулы азота и превращаются в арильный радикал. Замыкание цикла в таком радикале приводит к образованию гетероциклической системы (пример 5).

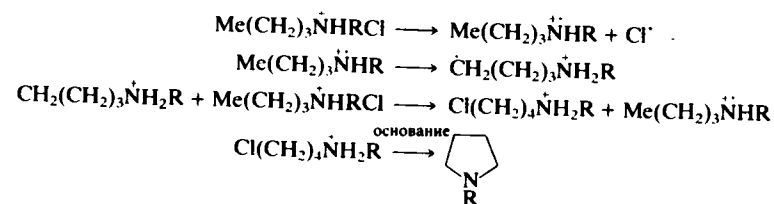
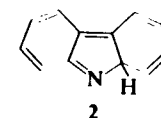


Рис. 4.15. Образование пирролидинов по реакции Гофмана — Лёффлера.

Аналогичные процессы характерны для насыщенных N-хлороалкиламинов в сильноокислых средах при облучении или в присутствии химических инициаторов типа солей железа(II). Интермедиа́том этой реакции служит аммонийный радикал-катион, однако он не принимает участия в стадии замыкания цикла, протекающей по механизму нуклеофильного замещения. Главная стадия этого процесса включает внутримолекулярный отрыв протона (рис. 4.15). Это превращение известно как реакция Гофмана — Лёффлера (обзоры см. [56, 57]) и используется при синтезе различных производных пирролидина и пиперидина.

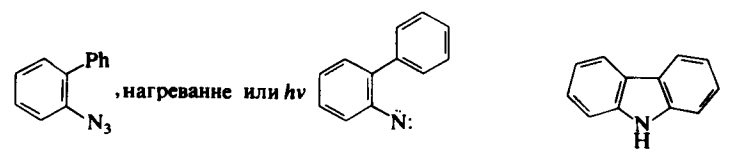
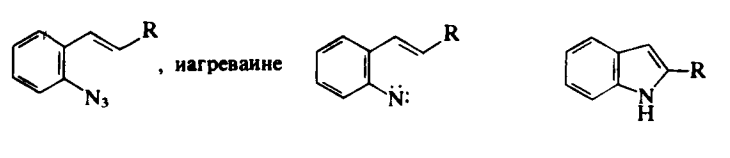
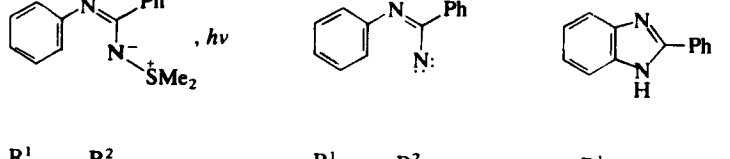
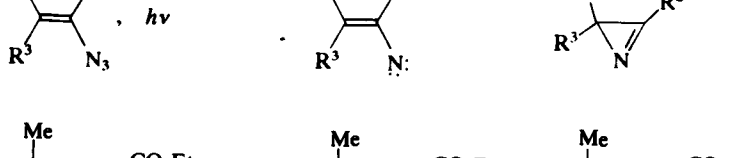
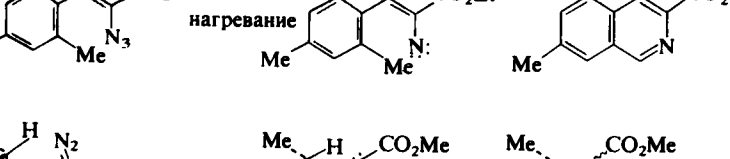
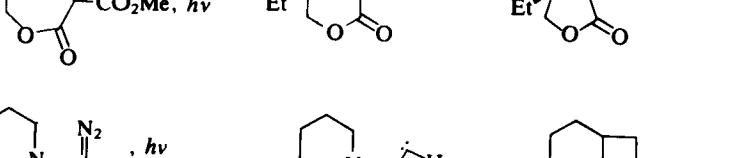
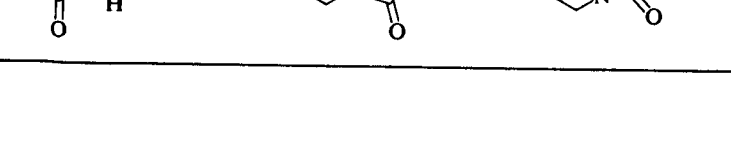
4.2.7. ЗАМЫКАНИЕ ЦИКЛА С УЧАСТИЕМ КАРБЕНОВ И НИТРЕНОВ

Карбены и нитрены — высокореакционноспособные частицы, способные присоединяться к кратным связям и внедряться по активированной связи углерод — водород. Некоторые примеры внутримолекулярных процессов с участием нитренов и карбенов, приводящих к образованию гетероциклов, приведены в табл. 4.10. Термическое или фотохимическое разложение 2-азидобифенила — удобный метод синтеза карбазолов (пример 1). Замыкание цикла при присоединении нитрена в синглетном состоянии к *орто*-положению фенольного заместителя приводит к интермедиа́ту 2. В результате ми-



грации атома водорода к атому азота образуется ароматический гетероцикл. Можно предположить, что замыкание цикла в реакциях 2 и 3 происходит по аналогичному механизму.

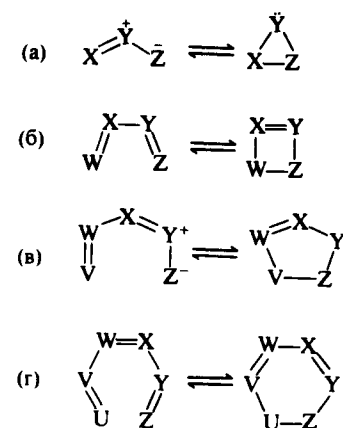
Таблица 4.10. Примеры синтезов гетероциклов с использованием карбенов и нитренов

| Реагенты | Интермеднат | Продукт реакции | Литератур |
|--|-------------|-----------------|-----------|
| 1.  | | | 58 |
| 2.  | | | 58, 59 |
| 3.  | | | 60 |
| 4.  | | | 58, 61 |
| 5.  | | | 58, 62 |
| 6.  | | | 63 |
| 7.  | | | 64, 65 |

Образование азиринов при фотохимическом разложении винилазидов (пример 4) можно рассматривать как внутримолекулярное присоединение нитрена к двойной связи. Важное свойство карбенов и нитренов в синглетном состоянии заключается в способности внедряться по неактивированным связям C—H, что используется при синтезе различных гетероциклических соединений (примеры 5—7).

4.2.8. ЭЛЕКТРОЦИКЛИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ (обзор см. [66])

Все рассмотренные выше примеры замыкания цикла представляют собой внутримолекулярные версии хорошо известных реакций образования σ -связей. Электроциклические реакции существенно отличаются от этих примеров прежде всего тем, что не имеют межмолекулярных аналогов. Ациклические реагенты, используемые при электроциклическом замыкании цикла, должны представлять собой полностью сопряженные π -электронные системы. В электроциклических реакциях образование σ -связи происходит в результате преобразования π -системы. Нормальное течение процесса достигается при нагревании или облучении без участия дополнительных реагентов. Электроциклические процессы равновесны, причем равновесие обычно смещено в сторону ациклических изомеров, поэтому такие реакции более применимы для раскрытия, а не для замыкания цикла.

Рис. 4.16. Электроциклические реакции с участием четырех- или шести- π -электронных линейных изомеров.

Четыре типа электроциклических реакций, применяемых при синтезе гетероциклических соединений, схематически показаны на рис. 4.16. Примеры (а) и (б) иллюстрируют превращения сопряженных систем, содержащих четыре π -электрона. Замыкание цикла происходит либо в 1,3-диполе (а), либо в гетеродиене (б). Реакции (в) и (г) аналогичны (а) и (б), но цикл замыкается в шестизлектронной π -системе. Таким образом, сопряженные π -электронные ациклические молекулы могут быть предшественниками насыщенных или частично насыщенных гетероциклов, содержащих от трех до шести атомов в цикле. Возможны также электроциклические процессы в сопряженных π -системах с числом электронов больше шести, хотя встречаются они гораздо реже.

Объяснение стереохимии реакций электроциклического замыкания и раскрытия циклов — первое достижение теории сохранения орбитальной симметрии, разработанной Вудвардом и Гофманом. Различают два типа электроциклизаций. В первом вращение р-орбиталей π -электронной системы осуществляется в одном направлении и приводит к образованию новой σ -связи, во втором — вращение происходит в разных направлениях. Первый процесс называют *конротаторным* (рис. 4.17, а), второй — *дисротаторным* (рис. 4.17, б). Правила Вудварда — Гофмана позволяют определить, какой из типов замыкания цикла предпочтителен, и тем самым предсказывают стереохимию образующегося циклического соединения. Правила определяются числом π -электронов, образующих сопряженную ациклическую систему, и тем, протекает ли процесс в основном состоянии (термическая реакция) или в первом возбужденном состоянии (фотохимическая реакция) полиена. Иллюстрация правил Вудварда — Гофмана приведена на рис. 4.17.

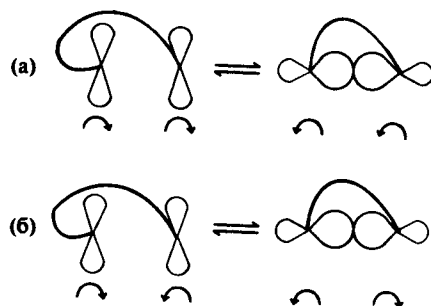
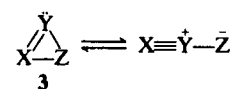


Рис. 4.17. Два типа электроциклических процессов. Конротаторный (а) предпочтителен для термических реакций 4π -электронных систем и фотохимических реакций 6π -электронных систем. Дисротаторный (б) предпочтителен для термических реакций 6π -электронных систем и фотохимических реакций 4π -электронных систем.

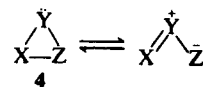
Любую электроциклическую реакцию можно осуществить как при нагревании (термически), так и при облучении (фотохимически), однако стереохимический результат в этих двух случаях будет различным. Синтетическая значимость электроциклических реакций существенно зависит от положения равновесия, поскольку это определяет, может ли циклический изомер быть выделен с удовлетворительным выходом из реакционной смеси. Положение этого равновесия может быть различным для термических и фотохимических процессов. Стереохимические различия между конротаторными и дисротаторными процессами исчезают в том случае, когда терминальное положение ациклической π -системы занимает гетероатом. Так, для большинства электроциклических процессов, приводящих к образованию гетероциклических соединений, правила Вудварда — Гофмана не имеют смысла.

Четырехэлектронные электроциклические реакции (рис. 4.16, а и б) возможны в различных субстратах, содержащих гетероатом. Для трехчленных гетероциклов 3 и 4 раскрытие цикла более вероятно и идет как при нагревании, так и при облучении. Замыкание трехчленных гетероциклов ограничено несколькими примерами и обычно проходит при облучении.



| | | |
|---|---|---|
| X | Y | Z |
| C | N | C |
| N | N | C |

2Н-азирин \rightarrow нитрил
3Н-диазирин \rightleftharpoons диазосоединения



| | | |
|---|---|---|
| X | Y | Z |
| C | N | C |
| C | O | C |
| C | S | C |
| C | N | N |
| C | N | O |

азиридины \rightleftharpoons азометиновые илиды
оксираны \rightleftharpoons карбонильные илиды
тираны \rightleftharpoons тиокарбонильные илиды
диазиридины \rightleftharpoons азометиновые илиды
оксазиридины \rightleftharpoons нитроны

Три примера таких реакций приведены на рис. 4.18. Фотохимическое раскрытие 3-арил-2Н-азиринового цикла (а), приводящее к нит-

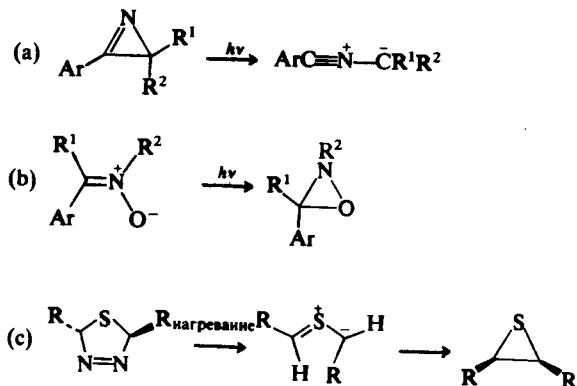


Рис. 4.18. Реакции раскрытия и замыкания циклов трехчленных гетероциклов.

рилилидам, — удобный метод получения 1,3-диполей (обзор см. [67]). Некоторые арилнитроны при облучении циклизируются в оксазиридины (б) (обзор см. [68]). Тиокарбонильные илиды, образующиеся при пиролизе тиадiazолинов, замыкаются в тирановые циклы (в) [69]. Некоторые другие примеры аналогичных реакций приведены в гл. 9.

Шестиэлектронные электроциклические процессы типа (в) (рис. 4.16) — 1,5-дипольное замыкание цикла — более распространены (обзоры см. [70, 71]). В этом случае также наблюдаются равновесные процессы замыкания и раскрытия цикла. Нестабильные 1,5-диполи обычно получают *in situ* и при нагревании превращают в пятичленные гетероциклы. Циклический изомер может быть выведен из равновесия при таутомерном превращении в более стабильное (часто ароматическое) соединение. Примеры 1,5-дипольного замыкания цикла приведены в табл. 4.11. Пример 1 демонстрирует замыкание цикла в нестабильном 1,5-диполе. В примерах 2 и 3 первоначально образующийся продукт циклизации таутомеризуется в ароматическое соединение, что смещает равновесие в сторону циклического изомера. Реакции 4 и 5 сразу приводят к образованию ароматических гетероциклов.

Электроциклические процессы в гетеротриенах [реакция (з), рис. 4.16] могут быть применены при синтезе некоторых шести-членных гетероциклов, особенно в тех случаях, когда продукт циклизации способен к ароматизации. Для шестиэлектронных электроциклических процессов, так же как и в других случаях, возможна обратная реакция раскрытия цикла. В некоторых случаях этот об-

Таблица 4.11. Примеры 1,5-дипольной циклизации* [70, 71]

| Исходное соединение | 1,5-Дипольный интермеднат | Продукт циклизации | Конечный продукт (если он отличается) |
|---------------------|---------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| 1. | | | — |
| 2. 6 | | | |
| 3. | | | |
| 4. | | | — |
| 5. | | | — |

* Все процессы термические.

6 Винилдiazометан может быть выделен, но он циклизуется при температуре выше 25 °С.

ратный процесс более важен с синтетической точки зрения. Например, раскрытие 2Н-пиранового (5, X=O) и 1,2-дигидропиридинового (5, X=NR) циклов используется для получения ациклических изомеров [66]. Подробно способы получения и электроциклическое раскрытие цикла 1,2-дигидропиридинов обсуждаются в гл. 5.

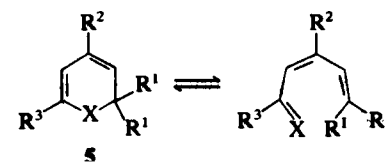
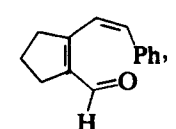
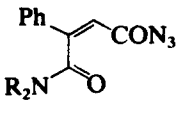
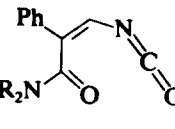
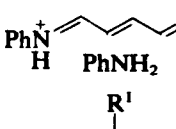
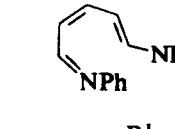
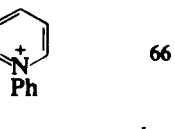
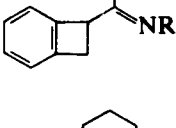
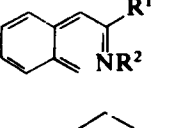
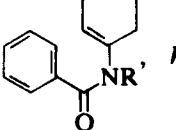
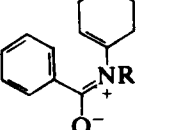


Таблица 4.12. Образование шестичленных гетероциклов электроциклизацией

| Исходное соединение | Интермеднат | Продукт реакции | Литература |
|--|---|--|------------|
| 1.  | нагревание | — | 66 |
| 2.  | нагревание |  | 66 |
| 3.  |  |  | 66 |
| 4.  | heat |  | 66 |
| 5.  | $h\nu$ |  | 73* |

* Приведенный продукт фотоциклизации превращается в выделяемые соединения при перегруппировке или при восстановлении *in situ*.

В табл. 4.12 приведены некоторые примеры синтеза шестичленных гетероциклов с использованием электроциклических процессов. Синтез изохинолинов (реакция 4) основан на двух электроциклических реакциях: образовании *орто*-ксилиленового интермедиата при раскрытии бензоциклобутана и 6π -электронном электроциклическом процессе. Замыкание цикла на второй стадии идет очень легко, так как при этом восстанавливается ароматичность бензольного кольца.

В некоторых случаях электроциклические процессы в гетеротриенах приводят к образованию пятичленных гетероциклов. Общая схема такого процесса и два конкретных примера показаны на

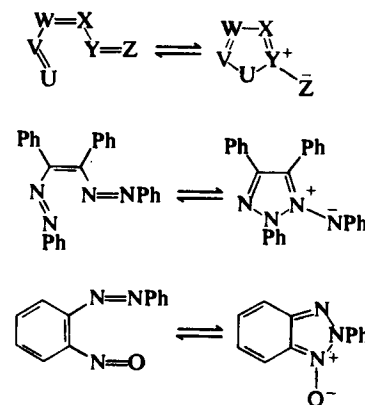


Рис. 4.19. Альтернативные способы циклизации гетеротриенов.

рис. 4.19 (обзор см. [72]). Вероятность протекания таких процессов увеличивается при наличии электроотрицательного гетероатома в терминальном положении гетеродиена.

4.3. РЕАКЦИИ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

4.3.1. ТИПЫ РЕАКЦИЙ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

Большинство классических методов синтеза гетероциклов основано на реакциях замыкания цикла. Однако в последние годы все большее значение при синтезе гетероциклических соединений приобретают реакции циклоприсоединения. Эти реакции позволяют конструировать гетероциклические системы с четко определенным положением заместителей и во многих случаях обеспечивают высокий стереохимический контроль. Прогресс в использовании реакций циклоприсоединения в синтетической органической химии был стимулирован созданием новой теории механизмов этих реакций. Правило сохранения орбитальной симметрии Вудварда — Гофмана создало основу для понимания механизмов различных типов реакций циклоприсоединения, а применение теории граничных орбиталей позволило объяснить влияние заместителей на скорость и селективность таких процессов [74].

Реакции циклоприсоединения обеспечивают удобные синтетические подходы к различным гетероциклическим соединениям, в особенности, к четырех-, пяти- и шестичленным. Различают четыре основных типа реакций циклоприсоединения: 1) 1,3-дипольное ци-

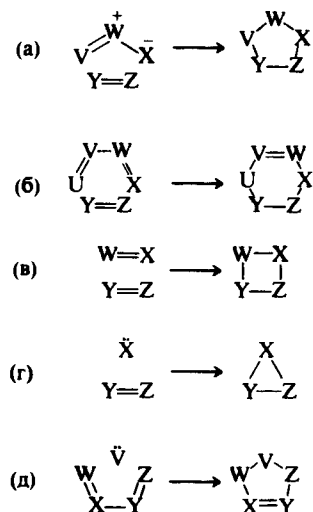


Рис. 4.20. Главные типы реакций циклоприсоединения, используемых в синтезе гетероциклических соединений.

клоприсоединение, 2) гетерореакция Дильса — Альдера, 3) [2+2]-циклоприсоединение и 4) хелетропные реакции. Известны примеры хелетропных реакций, идущих через четырех- и шестизлектронные переходные состояния (рис. 4.20, примеры *г* и *д* соответственно).

1,3-Диполярное циклоприсоединение — удобный метод синтеза пятичленных гетероциклов. Известны различные 1,3-диполи, способные присоединяться к кратным углерод-углеродным связям и кратным связям, содержащим гетероатом. Реакция Дильса — Альдера хорошо известна как метод синтеза производных циклогексана, однако на использовании диенов или диенофилов, содержащих гетероатом, основаны методы синтеза некоторых гетероциклов. [2+2]-Циклоприсоединение — общий метод получения четырехчленных гетероциклов. Реакции этого типа проводят с участием по крайней мере одного кумулена (например, кетена или изоцианата). В хелетропных реакциях одноатомный компонент может выступать в качестве донора или акцептора электронной пары, участвующей в образовании двух новых σ -связей. Этот тип реакций циклоприсоединения не очень распространен, однако известны процессы присоединения нитренов к олефинам и диоксида серы к диенам.

4.3.2. 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ

1,3-Диполи представляют собой трехатомные сопряженные системы с четырьмя делокализованными π -электронами. Название «1,3-диполь» определяется тем, что для этих соединений возможно написание резонансной электронной структуры с разделением зарядов, однако в действительности заряды делокализованы. Гетероатом, расположенный в центре 1,3-диполя, формально может быть в состоянии sp^2 - или sp -гибридизации. Состояние гибридизации центрального гетероатома связано с наличием ортогональной по отношению к делокализованной π -системе двойной связи в резонансной 1,3-диполярной форме. В зависимости от этого различают два типа 1,3-диполей (рис. 4.21).



Рис. 4.21. Типы 1,3-диполей: с ортогональной (а) и без ортогональной (б) двойной связи. R^1 — R^5 могут быть либо заместителями, либо неподеленной электронной парой.

Различные типы 1,3-диполей, вступающие в реакции циклоприсоединения, приведены в табл. 4.13. В первых шести 1,3-диполярных соединениях формально присутствует центральный sp -гибридный атом, но такие структуры, тем не менее, проявляют большую склонность к реакциям циклоприсоединения [75]. Кроме перечисленных в таблице существуют некоторые другие 1,3-диполи, способные вступать в реакции циклоприсоединения. Примером может служить озон, однако циклоаддукт — первичный озонид — очень нестабилен.

Соединения, вступающие в реакции циклоприсоединения с диполями, называют диполярофилами. Эти соединения содержат ненасыщенные функциональные группы типа: $C=C$, $C\equiv C$, $C=N$, $C\equiv N$, $C=O$ и $C=S$. При рассмотрении реакций циклоприсоединения, используемых в синтезе гетероциклов, необходимо обсудить реакционную способность диполей и диполярофилов в конкретных условиях и селективность их взаимодействия.

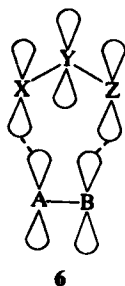
Реакционная способность

Наиболее распространенный взгляд на механизм реакций 1,3-диполярного присоединения состоит в том, что они идут как согла-

Таблица 4.13. 1,3-Дипольные соединения [76]

| $X \equiv \overset{+}{Y} - \overset{-}{Z}$ | | $\begin{array}{c} \\ X = \overset{+}{Y} - Z^- \\ \end{array}$ | |
|---|-----------------|--|------------------------|
| $N \equiv \overset{+}{N} - \overset{-}{N}$ | азиды [58] | $\begin{array}{c} \\ C = \overset{+}{N} - O^- \\ \end{array}$ | нитроны [77, 78] |
| $N \equiv \overset{+}{N} - \overset{-}{C}$ | дiazосоединения | $\begin{array}{c} \\ C = \overset{+}{N} - N^- \\ \end{array}$ | азометинимиды |
| $-C \equiv \overset{+}{N} - \overset{-}{O}$ | нитрилоксиды | $\begin{array}{c} \\ C = \overset{+}{N} - \overset{-}{C} \\ \end{array}$ | азометинилиды [80, 81] |
| $-C \equiv \overset{+}{N} - \overset{-}{N}$ | нитрилиды | $\begin{array}{c} \\ C = O^+ - \overset{-}{C} \\ \end{array}$ | карбоилиды [81] |
| $-C \equiv \overset{+}{N} - \overset{-}{S}$ | нитрилсульфиды | $\begin{array}{c} \\ C = S^+ - \overset{-}{C} \\ \end{array}$ | тиокарбоилиды [83] |
| $-C \equiv \overset{+}{N} - \overset{-}{C}$ | нитрилиды | | |

сованный процесс (т. е. без образования интермедиатов) через несимметричное переходное состояние, в котором одна новая σ -связь образуется несколько раньше, чем другая. Переходное состояние **6** для 1,3-дипольного циклоприсоединения достигается при взаимодействии 4π -электронной системы дипольного соединения с 2π -электронной системой диполярофила. На основании правил Вудвар-



да — Гофмана это «термически разрешенный» процесс. Скорость реакции дипольного циклоприсоединения очень мало зависит от полярности растворителя, что исключает возможность образования динионного интермедиата. Отсутствие влияния растворителя и неустойчивость многих 1,3-дипольных соединений ограничивают выбор условий поведения реакции.

Реакционная способность 1,3-диполей по отношению к различным диполярофилам изменяется в широких пределах. Для оценки реакционной способности реагентов удобно использовать теорию граничных орбиталей. Эту теорию также применяют для предсказания реакционной способности новых диполярофилов [74]. Теория граничных орбиталей основана на предположении, что циклоприсоединение идет через переходное состояние **6**. Это переходное состояние реализуется, если эффективно осуществляется взаимодействие между занятой π -орбиталью одного реагента и незанятой π^* -орбиталью другого. Эти орбитали должны быть в соответствующей «фазе», взаимодействие должно быть стерически осуществимо, и оно будет тем сильнее, чем ближе орбитали по энергии. Поэтому

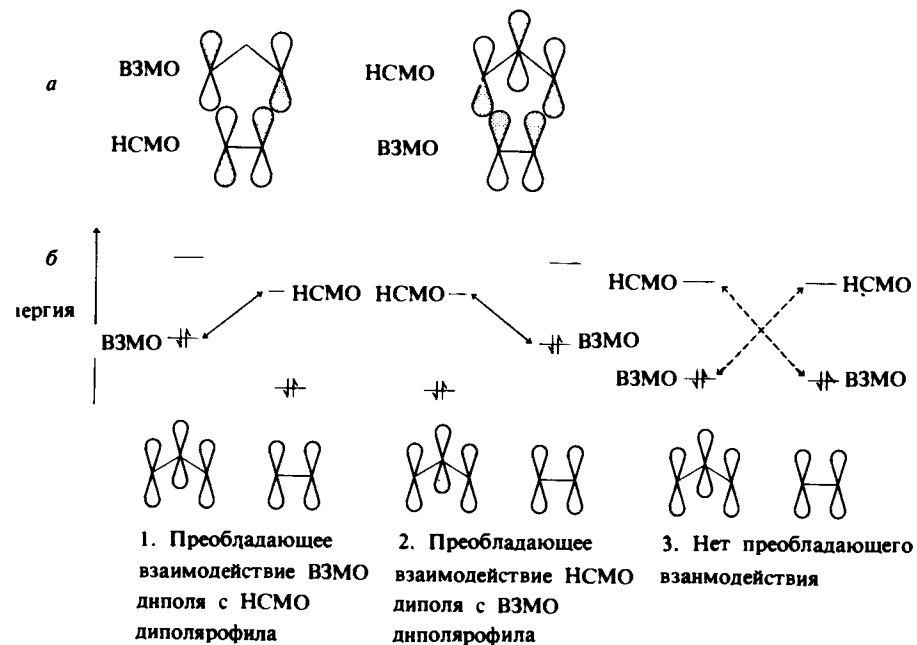


Рис. 4.22. Комбинации граничных орбиталей при 1,3-дипольном циклоприсоединении (а) и типы взаимодействия граничных орбиталей (б).

такие взаимодействия доминируют для высшей занятой π -орбитали (ВЗМО) и низшей свободной π^* -орбитали (НСМО) двух реагентов. Относительные энергии этих, так называемых граничных орбиталей варьируются, как показано на рис. 4.22.

Таким образом, наиболее благоприятно для реакции сочетание сильного «нуклеофила» с сильным «электрофилом». Энергии орбиталей определяются как природой атомов, образующих скелет молекул реагентов, так и заместителями в них. Величины энергий граничных орбиталей ВЗМО и НСМО различных типов углеродных диполярофилов приведены в табл. 4.14.

Более электрофильные диполярофилы имеют более низкую энергию НСМО, тогда как более нуклеофильные — более высокую энергию ВЗМО. Следовательно, при взаимодействии 1,3-диполярных соединений с диполярофилами, содержащими сопряженные электроноакцепторные группы, предпочтительна комбинация граничных орбиталей по типу 1 (рис. 4.22). Для эфиров енолов, енаминов и других электроноизбыточных диполярофилов граничные орбитали взаимодействуют по типу 2 (рис. 4.22).

Таблица 4.14. Оценочные значения энергий граничных орбиталей углеродных диполярофилов [74, 76]

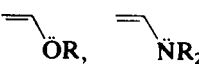


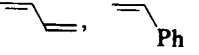

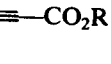
| Диполярофил | ВЗМО, эВ | НСМО, эВ |
|--|----------|----------|
| 1.  | -8 | +3 |
| 2.  | -9 | +2 |
| 3.  | -10 | +2 |
| 4.  | -9 | +1 |
| 5. этилен | -10.5 | +1.5 |
| 6.  | -11 | 0 |
| 7.  | -11 | 0 |

Таблица 4.15. Энергии граничных орбиталей некоторых 1,3-диполярных соединений^a [74, 76]

| 1,3-Диполь | ВЗМО, эВ | НСМО, эВ |
|--|----------|----------|
| $\text{PhC}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{N}}\text{Ph}$ | -7.5 | -0.5 |
| $\text{PhCH}=\overset{+}{\text{N}}\text{Me}-\overset{-}{\text{O}}$ | -8 | -0.4 |
| $\text{N}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{C}}\text{H}_2$ | -9 | +1.8 |
| $\text{N}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{N}}\text{Ph}$ | -9.5 | -0.2 |
| $\text{PhC}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{O}}$ | -10 | -1 |
| $\text{O}=\overset{+}{\text{O}}-\overset{-}{\text{O}}$ | -13.5 | -2.2 |

^a Значения энергий приведены для π -орбиталей делокализованных 1,3-диполярных систем.

Установлено, что реакционная способность 1,3-диполярных соединений по отношению к диполярофилам изменяется в широких пределах. Например, озон легко реагирует с электроноизбыточными диполярофилами, тогда как скорость реакции циклоприсоединения диазоалканов к диполярофилам увеличивается при наличии у последних электронодефицитных групп. Взаимодействие азидов, нитрилоксидов и некоторых других 1,3-диполярных соединений с олефинами облегчается при наличии у двойной связи как электронодонорных, так и электроноакцепторных групп. Такое влияние заместителей можно понять при учете значений энергий граничных орбиталей 1,3-диполей (табл. 4.15).

Энергия ВЗМО озона настолько низка, что эффективное взаимодействие этой орбитали с НСМО какого-либо диполярофила (табл. 4.14) маловероятно. Однако для озона возможны реакции циклоприсоединения, для которых реализуется тип 2 комбинации граничных орбиталей (рис. 4.22). Действительно, диполярофилы с электроноакцепторными группами легко образуют циклоаддукт с озоном (энергетическая разница между ВЗМО и НСМО уменьшается и эффективность перекрывания этих орбиталей увеличивается). В противоположность озону, диазометан обладает НСМО с высоким значением энергии, поэтому в данном случае предпочтительнее взаимодействие ВЗМО диполя с НСМО диполярофила (тип 1, рис. 4.22). Диполярофилы с низким значением энергий НСМО легко вступают с диазометаном в реакцию циклоприсоединения. Для некоторых 1,3-диполярных соединений, например азидобензола, в зависимости от природы диполярофила комбинация граничных орбиталей может осуществляться как по типу 1, так и по типу 2 (рис. 4.22). 1,3-Диполярное циклоприсоединение к этилену протека-

ет очень медленно, так как в этом случае никогда не достигается эффективное взаимодействие (тип 3). Реакционная способность 1,3-диполярных соединений, естественно, изменяется при введении заместителей. Например, значение энергий ВЗМО и НСМО диазокетонов и диазоэфиров меньше, чем для простых диазоалканов, следовательно, эти соединения различаются и по реакционной способности.

Селективность

В результате 1,3-диполярного циклоприсоединения в принципе может образоваться смесь изомеров. Однако в большинстве случаев реакции идут с большой селективностью, приводя к образованию преимущественно или исключительно одного соединения. Селективность обеспечивает высокую синтетическую значимость этих процессов. На рис. 4.23 приведены примеры реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения, сопровождающихся образованием *региоизомеров* (а) и *стереоизомеров* (б и в). Первый из двух изомеров в схемах (б) и (в) сохраняет стереохимию исходных соединений.

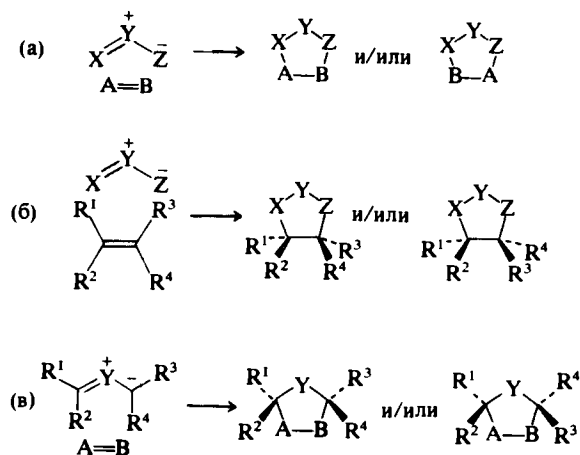


Рис. 4.23. Возможности образования изомеров при 1,3-диполярном циклоприсоединении.

Главную роль в определении региоселективности процесса циклоприсоединения играют электронные факторы, хотя и сказывается некоторое влияние стерических эффектов. Как было отмечено

выше, эффективное взаимодействие диполя с диполярофилом происходит при достижении одной из двух возможных комбинаций граничных орбиталей. В качестве примера рассмотрим присоединение диазометана к метилметакрилату. В этом случае эффективна комбинация ВЗМО диполя с НСМО диполярофила. Циклоприсоединение теоретически может приводить к двум региоизомерам 7 и 8, но в действительности образуется только первый. Это объясняется тем, что комбинация ВЗМО—НСМО, приводящая к соединению 7 и показанная на рис. 4.24, более эффективна, чем приводящая к изомеру 8. Эффективное взаимодействие граничных орбиталей реализуется в том случае, когда взаимодействуют терминальные атомы с большим орбитальным коэффициентом [74].

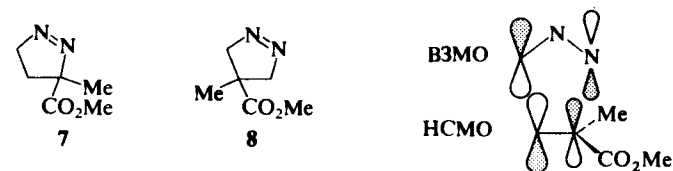


Рис. 4.24. Комбинация ВЗМО—НСМО при образовании региоизомера 7.

Коэффициенты граничных орбиталей рассчитаны для многих диполей и диполярофилов и их можно легко сопоставить [74]. Примеры региоселективного 1,3-диполярного циклоприсоединения приведены в табл. 4.16—4.18. Представленные в таблицах результаты можно объяснить, используя значения энергий и коэффициентов граничных орбиталей аналогично описанному выше примеру.

Образующиеся в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения аддукты сохраняют стереохимию исходных диполярофилов (рис. 4.23, б) (обычно так и происходит, но сколько исключений из каждого правила!) [84]. Это убедительно доказывает согласованный механизм процесса. Аналогично при циклоприсоединении сохраняется стереохимия 1,3-диполярных соединений (рис. 4.23, в). Однако для некоторых диполей, например, для азометиновых и карбонильных илидов, возможна *цис-транс*-изомеризация в условиях циклоприсоединения. Стереоселективность — существенное достоинство синтетических методов, основанных на реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Типы реакций

Азиды. Многие азиды могут быть выделены. Для получения азидов с различными заместителями обычно используют два препа-

Таблица 4.16. Примеры реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к углерод-углеродным двойным связям

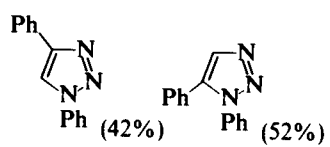
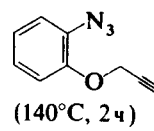
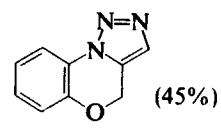
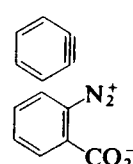
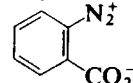
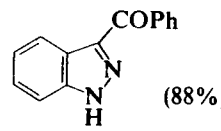
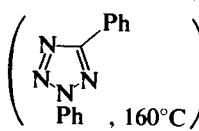
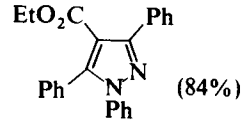
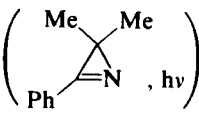
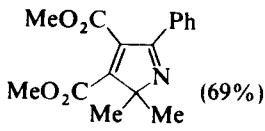
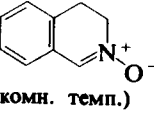
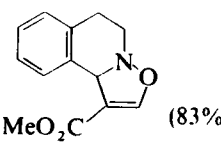
| Диполь (условия) | Диполярофил | Продукт реакции | Литература |
|---|-------------|-----------------|------------|
| 1. $\text{Ph}-\bar{\text{N}}-\overset{+}{\text{N}}\equiv\text{N}$ (80°C, 7 ч) | | | 85 |
| 2. $\text{Me}_2\bar{\text{C}}-\overset{+}{\text{N}}\equiv\text{N}$ (0°C, 12 ч) | | | 86 |
| 3. $\text{Ph}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}\equiv\text{N}^+-\bar{\text{O}}$ (PhSO ₂ -C=NOH, Br, Na ₂ CO ₃ , 20 °C) | | | 87 |
| 4. | внутренний | | 88 |
| (RCH ₂ NO ₂ , PhNCO, 80°C) | | | |
| 5. $\text{Ph}-\text{C}(\text{Me})=\text{N}^+-\bar{\text{O}}$ (80°C) | | | 89 |
| 6. | внутренний | | 90 |
| (ArCHO, PhCH ₂ NHNHCOMe, 110°C) | | | |
| 7. $\text{Ph}-\text{C}(\text{H})=\text{O}^+-\bar{\text{C}}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ | | | 91 |
| (PhCHO, N ₂ C(CO ₂ Me) ₂ , Cu, 125°C) | | | |

ративных метода: нуклеофильное замещение азид-ионом галогенидов и других уходящих групп и взаимодействие монозамещенных гидразинов с азотистой кислотой. Винил-, ацил- и некоторые алкилазиды легко разлагаются при нагревании, что ограничивает их использование в качестве 1,3-диполярных соединений. В целом, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов широко используются в синтетической химии гетероциклов. Циклоприсоединение к ацетиленам или электроноизбыточным алкенам с уходящей группой (например, енаминам) — наиболее общий подход к синтезу 1,2,3-триазолов. При использовании в качестве диполярофилов алкенов могут быть получены дигидротриазолы. Однако обычно процесс на этой стадии не останавливается, и дальнейшие превращения сопровождаются потерей азота. Примеры 1 в табл. 4.16 и 4.17 иллюстрируют межмолекулярные реакции этого типа, а пример 2 в табл. 4.17 — внутримолекулярное циклоприсоединение к тройной связи. Известно много аналогичных примеров циклоприсоединения к двойной и тройной углерод-углеродным связям и лишь несколько примеров присоединения к группе C≡N.

Диазосоединения. Диазометан и другие простые диазоалканы, хотя и могут быть выделены, но термически нестабильны. Диазосоединения вступают в реакции циклоприсоединения с различными кратными связями. Многие функциональнозамещенные диазосоединения также достаточно легко доступны, например, реакцией соединений, содержащих активный водород, с азинами. Аддукты, образующиеся первоначально при присоединении диазосоединений к кратным связям, неароматические, в большинстве случаев нестабильны и не могут быть выделены. Дальнейшие превращения этих соединений связаны либо с потерей азота, либо с таутомеризацией. Выделенные соединения в реакциях 2 (табл. 4.16) и 3 (табл. 4.17) образуются в результате сдвига протона в первоначально образующемся циклоаддукте.

Нитрилоксиды. Большинство нитрилоксидов генерируют и улавливают *in situ*, за исключением соединений, содержащих объемные арильные заместители. Известны два общих метода получения нитрилоксидов (рис. 4.25). В первом (а) в качестве исходных соединений используют альдоксимы. α-Хлороксимы, образующиеся при хлорировании α-положения альдоксимов, при реакции с основаниями (обычно триэтиламинном) превращаются в нитрилоксиды. Для некоторых нитрилоксидов известны способы получения, основан-

Таблица 4.17. Примеры реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к углерод-углеродным тройным связям

| Диполь (условия) | Диполярофил | Продукт реакции | Литература |
|---|---|---|------------|
| 1. $\text{Ph}-\text{N}^--\text{N}^+\equiv\text{N}$ (110°C, 18 ч) | $\text{PhC}\equiv\text{CH}$ |  | 92 |
| 2.  (140°C, 2 ч) | внутренний |  (45%) | 93 |
| 3. $\text{PhCOCH}^--\text{N}^+\equiv\text{N}$ (40°C) |  из  |  (88%) | 94 |
| 4. $\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{N}^+-\text{N}^--\text{Ph}$  (Ph, 160°C) | $\text{PhC}\equiv\text{CCO}_2\text{Et}$ |  (84%) | 95 |
| 5. $\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{N}^+-\text{C}^--\text{Me}_2$  (Ph, hv) | $\text{MeO}_2\text{CC}\equiv\text{CCO}_2\text{Me}$ |  (69%) | 96 |
| 6.  (комн. темп.) | $\text{HC}\equiv\text{CCO}_2\text{Me}$ |  (83%) | 97 |

ные на прямом окислении оксимов. В другом методе предшественниками нитрилоксидов служат нитроалканы. В качестве дегидратирующего агента используют фенилизоцианат. Нитрилоксиды легко димеризуются, поэтому удобно их генерировать в присутствии диполярофилов, так чтобы сохранялась низкая концентрация диполя.

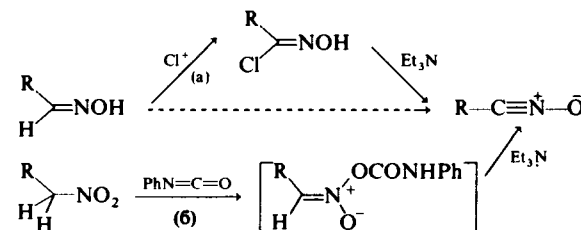
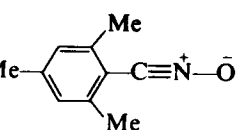
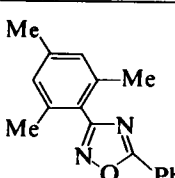
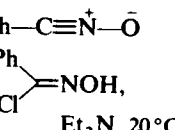
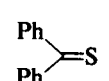
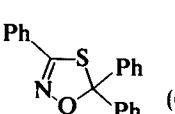
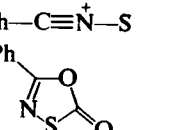
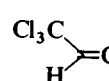
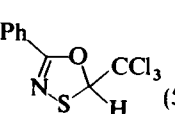
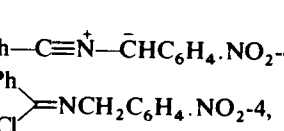
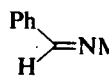
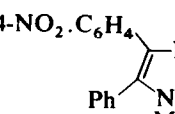
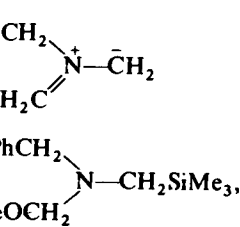
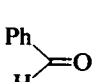
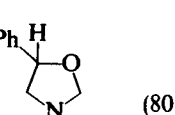


Рис. 4.25. Способы генерирования нитрилоксидов.

Арилзамещенные нитрилоксиды характеризуются относительно продолжительным временем жизни в растворах, поэтому реакции циклоприсоединения с их участием изучены довольно широко. Такие нитрилоксиды образуют циклоаддукты с алкинами, алкенами и гетеродиполярофилами (тиокарбонильными и активированными азосоединениями). В присутствии кислот Льюиса возможно также присоединение к карбонильной группе. Известны также реакции циклоприсоединения для нитрилоксидов с другими заместителями (H, алкил, Br, CO₂R, SO₂Ph). При присоединении к алкинам и алкенам образуются изоксазолы и дигидроизоксазолы соответственно. Эти соединения широко используются как полупродукты в органическом синтезе, так как связь N—O легко расщепляется. Особенно важно с этой точки зрения внутримолекулярное циклоприсоединение нитрилоксидов. Примеры меж- и внутримолекулярного присоединения нитрилоксидов по двойной углерод-углеродной связи приведены в табл. 4.16 (примеры 3 и 4). В табл. 4.18 также показаны два примера присоединения к диполярофилам (примеры 1 и 2).

Нитрилимиды. Этот тип 1,3-диполярных соединений относится к короткоживущим интермедиятам. Основные способы генерирования нитрилимидов продемонстрированы на рис. 4.26. Первый способ (a) аналогичен методу генерирования нитрилоксидов из оксимов. Второй способ (б) использует в качестве исходного соединения гетероцикл (в данном случае 2H-тетразол). Разложение гетероциклического соединения при нагревании или облучении УФ-светом

Таблица 4.18. Примеры реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения к кратным связям, содержащим гетероатом

| Диполь (условия) | Диполярофил | Продукт реакции | Литература |
|--|---|---|------------|
| <p>1.  (50°C, 10 дней)</p> | PhC≡N |  (95%) | 98 |
| <p>2.  (Et₃N, 20°C)</p> |  |  (65%) | 99 |
| <p>3.  (140°C, 26 ч)</p> |  |  (59%) | 100 |
| <p>4.  (Et₃N, 20°C, 6 дней)^a</p> |  |  (50%) | 101 |
| <p>5.  (LiF, ультразвук, 35°C, 5 ч)</p> |  |  (80%) | 102 |

^a Первоначально при циклоприсоединении образуется 4,5-дигидронмидазол, который окисляется перед выделением.

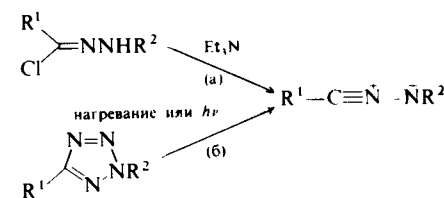


Рис. 4.26. Способы генерирования нитрилмидов.

сопровождается потерей малых стабильных молекул и приводит к нитрилимидам. Так, при разложении 2Н-тетразола теряется молекула азота. Известны другие гетероциклические предшественники нитрилимидов, элиминирующие CO₂ или SO₂. Пример реакции циклоприсоединения нитрилимида приведен в табл. 4.17 (реакция 4).

Наиболее часто используются арилзамещенные нитрилимиды; механизм присоединения таких 1,3-диполей к алкенам и алкинам тщательно изучен. Реакции циклоприсоединения этого типа используются для синтеза пиразолов. Связь N—N в пиразолах достаточно устойчива, поэтому эти соединения не могут быть использованы в качестве полупродуктов в органическом синтезе. Известны также примеры циклоприсоединения нитрилимидов к гетеродиполярофилам, например к активированным нитрилам и карбонильным соединениям.

Нитрилсульфиды. Эти соединения генерируют *in situ* при нагревании 1,3,4-оксатриазолона-2 в растворе при 110—160 °С (рис. 4.27).



Рис. 4.27. Получение нитрилсульфидов из 1,3,4-оксатриазолонов-2.

Нитрилсульфиды вступают в реакции циклоприсоединения с некоторыми электронодефицитными диполярофилами (пропаргиловыми и акриловыми эфирами, активированными нитрилами и карбонильными соединениями). Реакции этого типа используются для синтеза пятичленных гетероциклов, содержащих фрагмент C=N—S. Присоединение нитрилсульфида к карбонильной группе трихлороацетальдегида проиллюстрировано в табл. 4.18 (реакция 3).

Нитрилилиды. Эти соединения используются только в растворах, так как время их жизни весьма ограничено. На рис. 4.28 проиллюстрированы два способа генерирования нитрилилидов. Аромати-

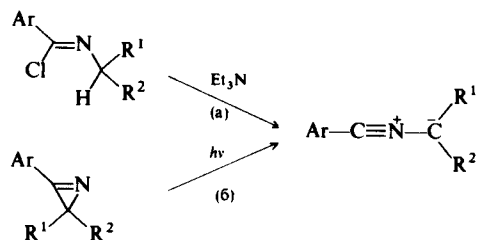


Рис. 4.28. Методы генерирования ароматических нитрилидов.

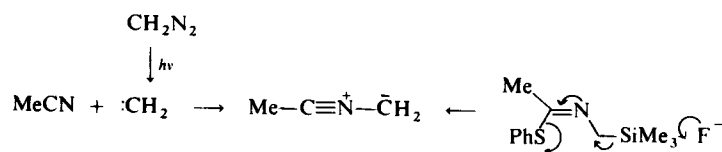


Рис. 4.29. Генерирование метилилида ацетонитрила.

ческие нитрилиды получают аналогично нитрилоксидам и нитрилимидам (способ *a*). Фотохимическое раскрытие 2Н-азиринового цикла также используется для генерирования арилпроизводных. Нитрилиды без стабилизирующего заместителя применяются редко. На рис. 4.29 показаны два способа получения метилилида ацетонитрила [103].

Известны примеры циклоприсоединения нитрилидов к электрофильным двойным и тройным связям. Реакции такого типа используются для синтеза 2Н-пирролов (табл. 4.17, пример 5) и имндазолов (табл. 4.18, пример 4).

Нитроны. Большинство нитронов, особенно с арильным заместителем при атоме углерода, — стабильные соединения и могут быть выделены. Если же стабилизирующий заместитель отсутствует, легко протекает димеризация и тримеризация нитронов. В таком случае удобно генерировать 1,3-диполярное соединение этого

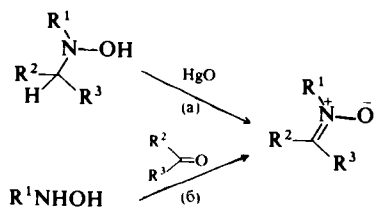


Рис. 4.30. Способы генерирования нитронов из гидросиламинов.

типа *in situ*. Для получения нитронов обычно используют два общих метода (рис. 4.30): первый (*a*) — окисление N,N-дизамещенных гидросиламинов — обычно используется для получения циклических нитронов, а второй метод (*b*) — конденсация N-алкилгидросиламинов с альдегидами и кетонами.

Нитроны легко вступают в реакции циклоприсоединения с различными алкенами и алкинами, особенно несущими электроакцепторные группы. Связь N—O в циклоаддуктах легко расщепляется, что позволяет использовать эти соединения в качестве полупродуктов в органическом синтезе. В табл. 4.16 (реакция 5) и 4.17 (реакция 6) приведены два примера межмолекулярного циклоприсоединения с участием нитронов. Внутримолекулярные процессы такого типа также разнообразны и успешно протекают даже с неактивированными диполярофилами.

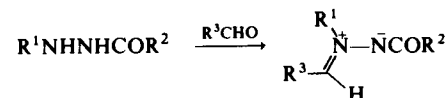


Рис. 4.31. Получение азометиновых имидов из ацилгидразинов.

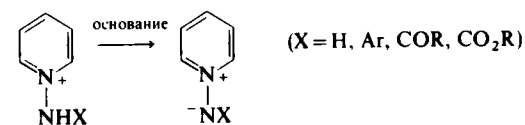


Рис. 4.32. N-Имиды пиридиния как примеры гетероароматических N-имидов.

Азометиновые имиды. Ациклические азометиновые имиды генерируют при взаимодействии N-ацил-N-алкилгидразинов с альдегидами (рис. 4.31). Циклоприсоединение азометиновых имидов к алкенам, особенно с электроакцепторными заместителями при двойной связи, и другим электрофильным диполярофилам протекает весьма успешно. Известны такие примеры внутримолекулярных реакций с участием неактивированных двойных связей (например, реакция 6, табл. 4.16). N-Имиды некоторых гетероароматических соединений, таких, как пиридин, тоже используются в качестве 1,3-диполей (обзор см. [104]). Гетероциклические N-имиды генерируют при действии оснований на N-аминосоединения (рис. 4.32), некоторые из них могут быть выделены. Такие 1,3-диполярные соединения вступают в реакции циклоприсоединения с электрофильными алкенами и другими электродефицитными диполярофилами.

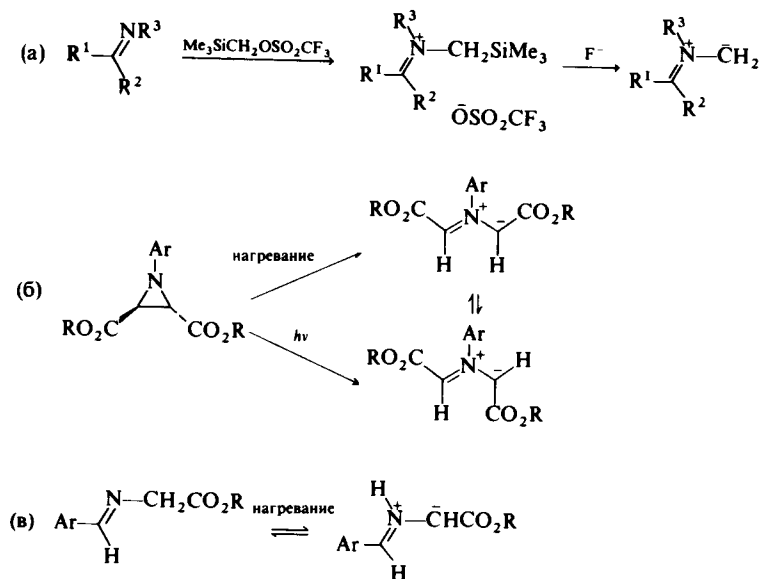


Рис. 4.33. Способы генерирования азометиновых илидов.

Азометиновые илиды. В основном 1,3-диполярные соединения этого типа неустойчивы и выделить их невозможно. Исключение составляют лишь несколько соединений со стабилизирующими заместителями. Реакции циклоприсоединения азометиновых илидов имеют важное синтетическое значение, так как обеспечивают удобные подходы к пирролам и восстановленным пирролам с различными заместителями. Некоторые способы генерирования азометиновых илидов показаны на рис. 4.33. Наиболее универсальный способ (а) основан на алкилировании иминов триметилсилилметилтрифлатом с последующим десилилированием образующейся соли фторидионом. При этом образуются азометиновые илиды, не имеющие заместителей у одного терминального атома углерода. Второй способ (б) приводит к азометиновым илидам со стабилизирующими заместителями, при этом в качестве предшественников 1,3-диполя используются производные азиридина. Электроциклическое раскрытие азиридинового цикла с электроноакцепторными заместителями при атоме углерода проходит либо термически, либо при облучении УФ-светом. Термическое раскрытие идет стереоселективно и конротаторно, а фотохимическое — также стереоселективно, но дисротаторно. Однако образующиеся при этом азометиновые илиды спо-

собны к *цис-транс*-изомеризации перед присоединением к диполярофилу, что усложняет стереохимический результат циклоприсоединения к малоактивным диполярофилам. Третий метод (в) генерирования азометиновых илидов, не замещенных по атому азота, заключается в таутомерном превращении иминов эфиров α -аминокарбоновых кислот и аналогичных соединений. При нагревании таких иминов в присутствии подходящих диполярофилов образуются циклоаддукты. 1,3-Диполярный таутомер имида получается в результате обратимого переноса протона от атома углерода к атому азота.

Наиболее легко циклоприсоединение проходит с участием сильно электрофильных диполярофилов, например N-фенилмаленимида и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты. Известны также примеры циклоприсоединения к менее активным диполярофилам, например эфирам акриловой кислоты. В табл. 4.18 (реакция 5) приведен пример циклоприсоединения нестабилизированных азометиновых илидов к связи C=O бензальдегида. Этот 1,3-диполь может также присоединяться к тиобензофенону и некоторым электрофильным алкенам. В некоторых случаях возможны процессы внутримолекулярного циклоприсоединения азометиновых илидов к неактивированным диполярофилам.

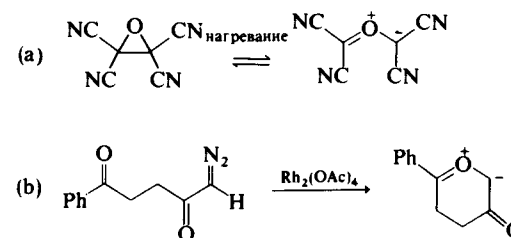


Рис. 4.34. Некоторые способы генерирования карбонильных илидов.

Карбонильные илиды. На рис. 4.34 продемонстрированы два метода генерирования нестабильных карбонильных илидов. Первый метод (а), используемый для получения лишь некоторых 1,3-диполярных соединений этого типа, основан на термоллизе или фотолизе оксиранов с электроноакцепторными заместителями. Второй метод (б) заключается во взаимодействии карбонильных соединений с карбеноидами, полученными при катализируемом металлами разложении диазосоединений. Этот метод особенно удобен в том случае, если карбонильная и диазогруппы принадлежат одной

молекуле (рис. 4.34, б) [105, 106]. Карбонильные илиды способны к межмолекулярному циклоприсоединению к электрофильным алкенам (табл. 4.16, реакция 7) и карбонильным соединениям. Известны также примеры внутримолекулярных процессов с участием неактивированных диполярофилов.

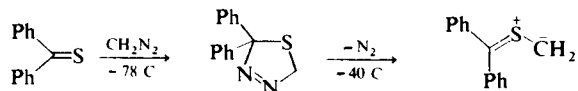


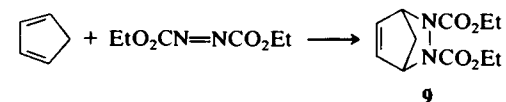
Рис. 4.35. Способ генерирования тиокарбонильных илидов.

Тиокарбонильные илиды. Взаимодействие тиобензофенона с диазометаном при температуре -78°C приводит к образованию циклоаддукта (рис. 4.35). Этот циклоаддукт нестабилен при температуре -40°C и, теряя молекулу азота, превращается в 1,3-диполярное соединение. Тиокарбонильные илиды способны образовывать циклоаддукты с малеиновым ангидридом. Известно несколько других производных триазазолинов, которые, разлагаясь таким же образом, превращаются в тиокарбонильные илиды.

4.3.3. ГЕТЕРОРЕАКЦИИ ДИЛЬСА — АЛЬДЕРА

Циклоприсоединение сопряженных диенов к активированным олефинам и ацетиленам — широко применяемая реакция при синтезе шестичленных карбоциклических соединений; она известна как реакция Дильса — Альдера. Синтетическая значимость этого процесса связана с высокой регио- и стереоселективностью циклоприсоединения. Кроме того, в реакцию успешно вступают диены и диенофилы с различными заместителями. Реакции циклоприсоединения этого типа разрешены термически в соответствии с правилами Вудварда — Гофмана, и проблему селективности процесса, так же как и в случае 1,3-диполярного циклоприсоединения, можно рассмотреть с позиций теории граничных орбиталей (обсуждение механизма реакции Дильса — Альдера см. [107]).

Применение к синтезу шестичленных гетероциклических соединений реакция Дильса — Альдера нашла только в последнее время, хотя один из первых примеров [4+2]-циклоприсоединения связан с образованием пиридазина **9** из циклопентадиена и азодикарбонатового эфира [108].



Классификацию процессов [4+2]-циклоприсоединения можно провести на основании того, где находится гетероатом: в молекуле диенофила или диена. Наиболее широко используемые диенофилы, содержащие гетероатом, и гетеродиены перечислены в табл. 4.19 и 4.20 соответственно.

Обычно в реакцию Дильса — Альдера, приводящую к образованию карбоциклических соединений, вступают нуклеофильные диены и электрофильные диенофилы. С позиций теории граничных орбиталей это соответствует взаимодействию между ВЗМО диена и НСМО диенофила. Циклоприсоединение проходит высоко стереоселективно через кинетически предпочтительное *эндо*-переходное состояние*. Объяснение региоселективности реакций [4+2]-

Таблица 4.19. Некоторые примеры диенофилов, используемых в реакции Дильса — Альдера [109—113]^a

| | |
|--|--|
| | Альдегиды, кетоны |
| | Амины [112] |
| | Нитрилы |
| | Тиоальдегиды, тиокетоны, тиоэфиры, тиофосген |
| | Азокрбонильные соединения [111] |
| | Нитрозосоединения [110] |
| | Сульфониламины |

^a Исчерпывающий обзор см. [109], применение в синтезе природных соединений см. [113].

* Речь идет о соблюдении правила накопления ненасыщенности, согласно которому диен и диенофил преимущественно располагаются друг под другом таким образом, чтобы расстояние между ненасыщенной группой диенофила и π -системой диена было минимальным. — Прим. перев.

Таблица 4.20. Некоторые соединения, используемые в качестве гетеродиенов в реакциях Дильса — Альдера [109, 113—116]^a

| | |
|--|--|
| | α,β -Ненасыщенные карбонильные соединения, метилденхиноны |
| | α,β -Ненасыщенные имины и диметилгидразоны |
| | N-Винил- и N-арилимины, оксазолы, 1,2,4-триазолы |
| | 1,2,3,4-Тетразины |
| | Азоалкены |
| | Нитрозоалкены [115] |
| | N-Ацилимины [114] |

^a Исчерпывающий обзор см. [109]; гетероциклические азидины в качестве интермедиатов см. [116]; применение в синтезе природных соединений см. [113].

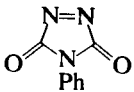

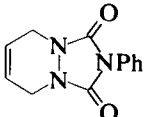

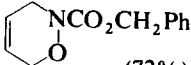
циклоприсоединения может быть основано на рассмотрении доминирующего взаимодействия ВЗМО-НСМО и коэффициентов этих орбиталей. Скорость и селективность циклоприсоединения часто изменяется при добавлении в качестве катализатора кислот Льюиса, которые способны координироваться по диенофилу. Большинство рассмотренных особенностей реакций Дильса — Альдера характерно также и для реакций с участием гетеродиенофилов, хотя механизм последних изучен не столь детально.

В реакции Дильса — Альдера с гетеродиенами часто вступают электроноизбыточные диенофилы. Это связано с тем, что гетеродиены более электронодефицитны, чем простые диены, и способны

Таблица 4.21. Примеры реакций Дильса — Альдера с участием гетеродиенофилов

| Гетеродиенофил (условия) | Диен | Продукт реакции | Литература |
|---|------|-----------------|--------------|
| 1. (130°C, 4 ч) | | | 117 (63%) |
| 2. (ZnCl ₂ , 20°C) | | | 118 (42%) |
| 3. (100°C, 80 ч) | | | 119 (75%) |
| 4. (PhCH ₂ NH ₃ ⁺ Cl ⁻ , HCHO водн. 35°C, 48 ч) | | | 120 (64%) |
| 5. 4-Me.C ₆ H ₄ .SO ₂ C≡N (20°C, 30 мин) | | | 121 (75%) |
| 6. | | | 122 (76%) |

Продолжение табл. 4.21

| Гетеродиенофил (условия) | Диен | Продукт реакции | Литература |
|---|---|--|------------|
| 7.  (-50°C, 30 мин.) |  |  (61%) | 123 |
| 8. PhCH ₂ O ₂ C-N=O (PhCH ₂ O ₂ CNHOH, Et ₄ N ⁺ IO ₄ ⁻ , -10°C) |  |  (72%) | 124 |

выступать в качестве акцепторов электронов в переходном состоянии. В этом случае доминирует взаимодействие между НСМО диена и ВЗМО диенофила. Реакции с таким типом комбинаций граничных орбиталей называют реакциями с «обратными электронными требованиями». Такие реакции, протекающие в мягких условиях с участием электроноизбыточных и даже неактивированных диенов, часто используют при синтезе шестичленных гетероциклических соединений.

Ниже кратко рассматриваются некоторые гетеродиены и гетеродиенофилы. Известны также другие не описанные здесь примеры таких соединений, используемых при синтезе гетероциклов в реакциях Дильса — Альдера. В библиографии к табл. 4.19 и 4.20 приведена информация о получении и реакциях этих соединений.

Гетеродиенофилы

Карбонильные соединения. На реакциях циклоприсоединения диенов к карбонильным соединениям основан метод получения 4,5-дигидро-2Н-пиранов. В реакцию вступают нуклеофильные диены и активированные альдегиды, такие, как трихлороацетальдегид и гликоксилаты общей формулы RO₂ССНО. Аналогичное циклоприсоединение возможно и к сильно электрофильным кетонам, например к диалкиловым эфирам оксомалоновой кислоты (табл. 4.21, реакция 1) и вицинальным трикарбонильным соединениям. Простые алифатические и ароматические альдегиды и кетоны, а также эфиры и

амиды карбоновых кислот не вступают в аналогичные превращения.

Неактивированные альдегиды способны реагировать с диенами, активированными одной или двумя алкоксильными группами в особых условиях. 1-Метоксибутadiен присоединяет ацетальдегид, бензальдегид и другие простые альдегиды при высоком давлении (20 000 атм). Более нуклеофильные диены вступают в аналогичные реакции циклоприсоединения при нормальном давлении в присутствии кислот Льюиса (табл. 4.21, пример 2). Часто в качестве катализаторов используют хлорид цинка, трифторид бора и комплексы европия(III) — мягкие кислоты Льюиса, применяемые как сдвигающие реагенты в ЯМР.

Имины. Реакция Дильса — Альдера нуклеофильных диенов с циклическими и ациклическими имидами идет достаточно легко, если при атоме углерода и азота имида присутствует электроноакцепторный заместитель (пример 3 в табл. 4.21). В некоторых случаях имины генерируют *in situ* (рис. 4.36) [125, 126]. Известны также процессы внутримолекулярного циклоприсоединения к активированным имидам, например синтез алкалоида δ-коницеина, описанный в гл. 5 (рис. 5.6). К нуклеофильным диенам присоединяются также иминиевые катионы. Удобный способ проведения реакций циклоприсоединения с участием иминиевых солей основан на взаимодействии формальдегида и первичного амина в присутствии диена в условиях реакции Манниха (табл. 4.21, пример 4). Иминиевые соли можно также генерировать из иминов при использовании кислот Льюиса, таких, как хлорид цинка.

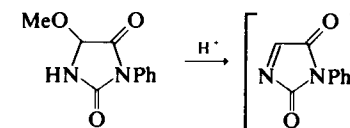


Рис. 4.36. Способы генерирования *in situ* ацилиминов. Эти и родственные имины легко вступают в реакцию с диенами.

Нитрилы. Межмолекулярные реакции Дильса — Альдера с участием нитрилов в качестве диенофила немногочисленны. Даже в случае сильно электрофильных нитрилов реакция требует жестких

условий. С арилсульфонилнитрилом — активным реагентом для реакции Дильса — Альдера — циклоприсоединение идет в мягких условиях и с высоким выходом (табл. 4.21, реакция 5). Внутримолекулярное циклоприсоединение к *o*-хинодиметанам возможно и для неактивированных нитрилов (табл. 4.21, пример 6).

Тиокарбонильные соединения. Тиокетоны представляют собой активные диенофилы, способные взаимодействовать с различными диенами в мягких условиях. Реакция Дильса — Альдера с тиокетонами приводит к образованию 5,6-дигидро-2Н-тиопиранов. Тиоальдегиды нестабильны, но разработаны различные методы их генерирования *in situ*. Некоторые из этих методов проиллюстрированы на рис. 4.37. Тиофосген ($\text{Cl}_2\text{C}=\text{S}$) и некоторые активированные эфиры тиокарбонных кислот также легко вступают в реакции циклоприсоединения.

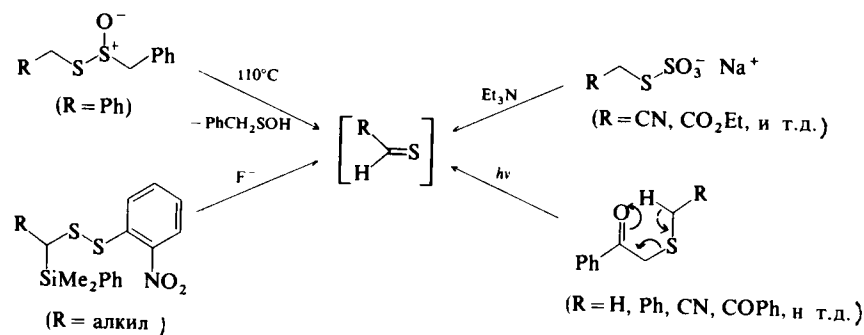


Рис. 4.37. Некоторые методы генерирования тиоальдегидов.

Азосоединения. Азобензол и азоалканы редко используют как диенофилы из-за их малой активности. Однако ациклические и циклические азосоединения с электроноакцепторными группами относятся к наиболее реакционноспособным из стабильных диенофилов в реакции Дильса — Альдера. Циклоприсоединение диэтилового эфира азодикарбонной кислоты к циклопентадиену, рассмотренное выше, — один из первых примеров многочисленных реакций азодикарбонных эфиров. Еще более реакционноспособны циклические азокарбонильные соединения, например *N*-фенилтриазолиндион (табл. 4.21, реакция 7) способен взаимодействовать со многими диенами при низкой температуре. Реакции циклоприсоединения можно также использовать для получения некоторых диенов, так как циклоаддукты способны генерировать диены при электроциклическом раскрытии.

Таблица 4.22. Примеры реакций Дильса — Альдера с участием гетеродиенов

| Гетеродиен (условия) | Диенофил | Продукт реакции | Литература |
|--|---------------------------------------|------------------------|------------|
| 1. (20°C, 12 ч) | | (60%) | 127 |
| 2. (25°C, 17-26 ч) | | (59%) | 128 |
| 3. (55°C, 3 ч) | [R = C(Me)(CN)CHMe ₂] | (71%) | 129 |
| 4. (20°C, MeOH) | | (92%) ^a | 130 |
| 5. (20°C, 4 ч, BF ₃ ·OEt ₂) | | (69%) | 131 |
| 6. (35°C, 4 дня, hv/350 нм) ^b | | (70%) | 132 |
| 7. (Na ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 20°C, 24 ч) | | (82%) | 133 |

^a Выход указан для продукта гидролиза циклоаддукта.

^b Облучение используют для повышения более реакционноспособной *cis*-формы диена.

Ациклические азокарбонильные соединения также способны выступать в качестве электронодефицитных диенов в реакции Дильса — Альдера (пример 6, табл. 4.22).

Нитрозосоединения. Большое значение реакций циклоприсоединения с участием нитрозосоединений в синтетической химии гетероциклов связано главным образом с двумя причинами. Во-первых, нитрозосоединения обладают высокой реакционной способностью, даже нитрозобензол легко вступает в реакцию Дильса — Альдера. Нитрозокарбонильные соединения, генерируемые *in situ*, относятся к наиболее реакционноспособным из всех известных диенофилов. Примеры реакций циклоприсоединения такого типа приведены в табл. 4.21 (пример 8) и на рис. 5.22. Во-вторых, циклоаддукты, содержащие слабую связь N—O, легко раскрываются при восстановлении, и образующиеся при этом соединения могут служить предшественниками других гетероциклических систем. В качестве иллюстрации на рис. 4.38, а приведен синтез пирролидин-3-она. Циклоаддукты, образующиеся из α -хлорнитрозосоединений, таких, как 2-хлоро-2-нитропропан, легко гидролизуются (рис. 4.38, б), причем получающиеся N-замещенные оксазины можно затем восстановить в аминспирты.

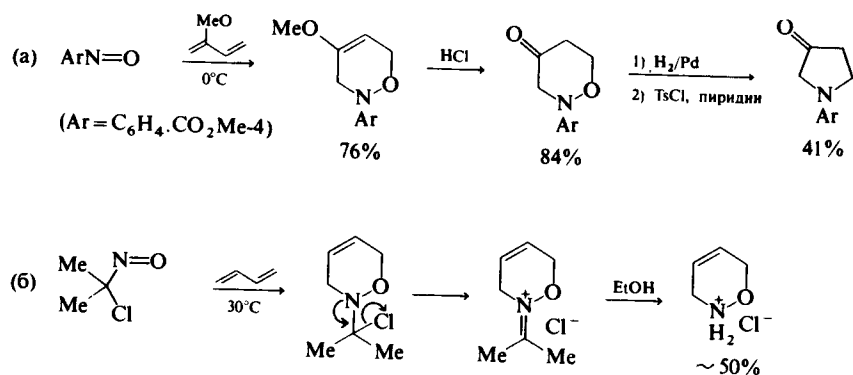


Рис. 4.38. Некоторые примеры реакций Дильса — Альдера с участием нитрозосоединений: циклоприсоединение с последующим расщеплением связи N—O (а) и циклоприсоединение α -хлорнитрозосоединений с последующим этанолизом (б).

Соединения, содержащие связь N=S. Наиболее широко используемые диенофилы этого типа — N-сульфинильные соединения. N-Сульфинил-*n*-толуолсульфонамид $\text{TsN}=\text{S}=\text{O}$, например, присоединяет большинство нуклеофильных диенов при комнатной температуре. Электрофильные диенофилы типа $\text{TsN}=\text{S}=\text{NTs}$ также очень

легко вступают в реакции Дильса — Альдера. Простые тионитрозосоединения также активны в диеновом синтезе, однако они нестабильны и их трудно генерировать [134].

Гетеродиены

α , β -Ненасыщенные карбонильные соединения. На реакциях циклоприсоединения с участием α , β -ненасыщенных карбонильных соединений (в особенности альдегидов) основан метод получения дигидропиранов. В основном эти процессы можно отнести к реакциям Дильса — Альдера с «обратными электронными требованиями», поэтому наиболее легко циклоаддукты образуются с электроноизбыточными диенофилами, такими, как енамины (например, реакция 1 в табл. 4.22). Эфиры енолов взаимодействуют с простыми α , β -ненасыщенными карбонильными соединениями обычно только при повышенной температуре, хотя кислоты Льюиса существенно снижают энергию активации процесса, что, вероятно, связано с понижением энергии HСМО диенофила при координации кислоты Льюиса по атому кислорода. Введение электроноакцепторного заместителя в положение 2 диена приводит к возможности циклоприсоединения даже к простым алкенам. Некоторые неустойчивые еноны, например 6-метиленциклогексадиен-2,4-он, также способны образовывать циклоаддукты с различными диенофилами, в том числе с простыми алкенами. Это соединение обычно генерируют *in situ*, как показано на рис. 4.39.

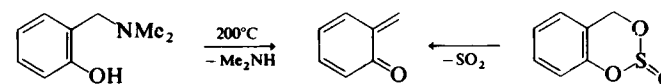


Рис. 4.39. Методы генерирования 6-метиленциклогексадиен-2,4-она.

1-Азабутадиены. Диеновая активность α , β -ненасыщенных иминов (1-азабутадиенов) не очень высока. Введение сильных акцепторных заместителей к атомам азота и С-2 способствует эффективному увеличению их реакционной способности (пример 2, табл. 4.22). Циклоприсоединение 1-азабутадиенов также относится к реакциям Дильса — Альдера с «обратными электронными требованиями» и протекает селективно с образованием *эндо*-аддуктов. Наиболее легко циклоприсоединение такого типа проходит с электроноизбыточными диенофилами. Реакция 1-азадиена с электронодонорными заместителями при атомах N-1 и С-3 с электронодефицитным диено-

филом (пример 3, табл. 4.22) тоже проходит в мягких условиях. Таким образом, для сопряженных иминов возможны реакции Дильса — Альдера как с «нормальными», так и с «обратными электронными требованиями» в зависимости от присутствующих в молекулах диена и диенофила заместителей.

2-Азабутадиены. Циклоприсоединение 2-азабутадиенов возможно как к электроноизбыточным, так и к электронодефицитным диенофилам. Оксазолы, которые можно рассматривать как электроноизбыточные 2-азадиены, наиболее часто используются в реакциях циклоприсоединения (см. гл. 8). Известны также некоторые типы ациклических азадиенов. Пример 4 в табл. 4.22 иллюстрирует реакцию циклоприсоединения с участием электроноизбыточного ациклического азадиена, активированного триметилсилилоксигруппой. Присоединение основания Шиффа, полученного из анилина и ароматического альдегида, к электроноизбыточным диенофилам, например виниловым эфирам и енаминам, в присутствии кислот Льюиса (табл. 4.22, пример 5) можно отнести к реакциям Дильса — Альдера с «обратными электронными требованиями». В качестве электронодефицитных 2-азадиенов в реакциях [4+2]-циклоприсоединения используют также шестичленные гетероциклические соединения (пиримидин, 1,2,4-триазины) (см. гл. 5, табл. 5.1).

Азадиены с дополнительным гетероатомом. Среди других гетеродиенов, используемых в реакциях Дильса — Альдера, известны соединения, содержащие в диеновой системе кроме атома азота один или более дополнительных гетероатомов (обычно азот или кислород). Присутствие второго гетероатома, как правило, повышает электрофильность диенов, поэтому для них характерны реакции Дильса — Альдера с «обратными электронными требованиями». Два примера таких процессов циклоприсоединения приведены в табл. 4.22 (реакции 6 и 7): реакции ациклического азокарбонильного соединения и нитрозоалкена с виниловым эфиром. В качестве электронодефицитных диенов часто используют 1,2,4,5-тетразины, подробно эти реакции рассматриваются в гл. 7.

4.3.4. [2+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ

Некоторые четырехчленные гетероциклы могут быть получены в результате реакций [2+2]-циклоприсоединения, однако в целом эти процессы мало распространены. Прежде всего это связано с тем, что набор заместителей в реагирующих молекулах ограничен. Кроме того, образующиеся четырехчленные гетероциклы неста-

бильны, вследствие чего на первый план выступают различные побочные процессы. Среди конкурентных процессов наиболее важны цикловерсия и расширение четырехчленного цикла до шестичленного (рис. 4.40).

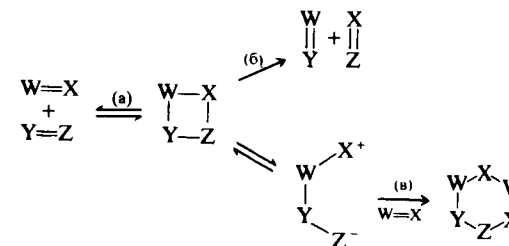


Рис. 4.40. Процессы, конкурирующие с [2+2]-циклоприсоединением: цикловерсия с образованием исходных молекул (а), цикловерсия с дисмутацией (б) и расширение цикла (образование аддутов 2:1) (в).

В качестве реагентов для [2+2]-циклоприсоединения обычно используют кетены и гетерокумулены, например изоцианаты, изотиоцианаты и карбодиимиды. Для азокарбонильных соединений также характерно термическое [2+2]-циклоприсоединение к различным олефинам. Некоторые примеры синтезов гетероциклических соединений, основанных на реакциях этого типа, проходящих с удовлетворительными выходами, приведены в табл. 4.23.

Для синтеза β-лактамов широко используется реакционноспособный хлорсульфонилизотиоцианат, который легко присоединяется к различным нуклеофильным олефинам (реакция 1, табл. 4.23). Хлорсульфонильную группу в циклоаддукте можно легко удалить гидролизом. Присоединение к олефинам проходит с низкой стереоселективностью. Замечено также, что скорость циклоприсоединения увеличивается при замене неполярного растворителя на полярный. Это свидетельствует о том, что [2+2]-циклоприсоединение проходит по ступенчатому механизму через образование диполярного интермедиата, замыкание цикла в котором происходит быстро и приводит к азетидинонам (рис. 4.41). Для термического [2+2]-цикло-

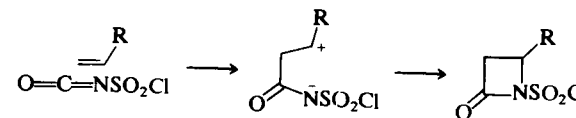


Рис. 4.41. Ступенчатое присоединение хлорсульфонилизотиоцианата к олефинам.

Таблица 4.23. Реагенты для реакций [2+2]-циклоприсоединения, используемые при синтезе четырехчленных гетероциклов [136—138]

| Реагент | Типичный второй компонент | Продукты реакции | Литература |
|--|--|------------------|------------|
| 1. $\text{ClSO}_2\text{N}=\text{C}=\text{O}$ | Алкены, дены, эфиры енолов | | 139, 140 |
| 2. $\text{ArSO}_2\text{N}=\text{C}=\text{O}$ | Енамины, эфиры енолов | | 136, 140 |
| 3. $\text{RCO}\text{N}=\text{C}=\text{O}$ | Енамины, эфиры енолов | | 141, 142 |
| 4. $\text{ArN}=\text{C}=\text{O}$ | Имины | | 140 |
| 5. $\text{RSO}_2\text{N}=\text{C}=\text{S}$ | Енаннины | | 143 |
| 6. $\text{R}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ | Активированные карбонильные соединения | | 144 |
| | Имнины | | 144 |
| 7. $\text{RN}=\text{C}=\text{NR}$ | Кетены | | 144, 145 |
| 8. $\text{RCO}\text{N}=\text{N}=\text{COR}$ | Циклические алкены, эфиры енолов | | 146 |

* Часто протекает конкурирующий процесс [4+2]-циклоприсоединения.

присоединения хлоросульфонилоцианата и других гетерокумуленов можно предложить альтернативный согласованный [$\pi 2_s + \pi 2^a$]-механизм, однако ступенчатое протекание процесса кажется более вероятным. Для некоторых реакций циклоприсоединения (например, кетена к имину) дионный интермедиат можно зафиксировать.

Образование четырехчленных гетероциклов также возможно в результате фотохимического [2+2]-циклоприсоединения. Наиболее важный процесс этого типа — фотоприсоединение олефинов к альдегидам и кетонам — известен как реакция Патерно — Бюхи (обзор см. [135]). Оксетаны образуются в результате присоединения карбонильного соединения в возбужденном синглетном или триплетном состоянии к олефину в основном состоянии. Синглетное и триплетное состояния карбонильного соединения образуются при $n \rightarrow \pi^*$ -возбуждении. В реакцию вступают простые олефины, эфиры енолов и электронодефицитные олефины, например акрилонитрил. Реакция Патерно — Бюхи идет через бирадикальный интермедиат, причем предпочтительно образование более стабильного бирадикала (рис. 4.42).

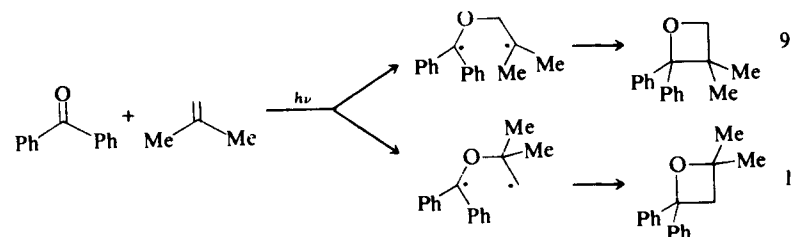


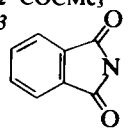
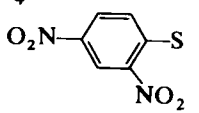
Рис. 4.42. Реакция Патерно — Бюхи.

4.3.5. ХЕЛЕТРОПНЫЕ РЕАКЦИИ

Хелетропные реакции определяют как синхронные процессы, в которых образуются две σ -связи, идущие к одному атому [реакции (z) и (d) рис. 4.20]. Значение этих реакций в синтетической химии гетероциклов невелико. Присоединение карбенов и нитренов к двойной связи относится к хелетропным реакциям типа (z). Присоединение карбенов к олефинам широко используется для получения циклопропанов, однако подобные процессы для гетероаналогов олефинов встречаются довольно редко. Известно несколько примеров синтезов азиридинов и тиранов, основанных на присоединении карбенов к связям $\text{C}=\text{N}$ и $\text{C}=\text{S}$ (обзор см. [147]). Присоединение нитренов к олефинам используют для синтеза некоторых N-заме-

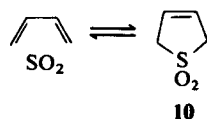
Таблица 4.24. Получение азридинов присоединением нитренов к олефинам [149, 150]

$R\ddot{N}: + \text{C=C} \rightarrow \text{RN} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$

| R | Исходное соединение и условия | Типичные олефины | Стереохимия |
|---|---|--|-------------------------------|
| 1 CO ₂ Et | RN ₃ , hν | Алкены, диены | В основном сохранена |
| 2 COCMe ₃ | RN ₃ , hν | Алкены | Сохранена |
| 3  | RNH ₂ , Pb(OAc) ₄ | Алкены, диены, α, β-ненасыщенные эфиры | Сохранена |
| 4  | RNH ₂ , Pb(OAc) ₄ | Алкены | В основном сохранена [151] |
| 5 C ₆ F ₅ | RNO, P(OEt) ₃ | Стильбен | Сохранена [152] |

шенных азридинов. Алкилнитрены и простые арилнитрены не вступают в аналогичные реакции. Примеры синтезов азридинов с использованием нитренов приведены в табл. 4.24.

Примером хелетропной реакции типа (d) (рис. 4.20) может служить присоединение диоксида серы к бутадиену, приводящее к 2,5-дигидротиофен-1,1-диоксиду (10). Соединение 10 при высоких тем-



пературах элиминирует SO₂, регенерируя бутадиен. Аналогичным образом реагируют другие ациклические диены, причем реакция идет стереоселективно с сохранением стереохимии диена в циклоаддукте (обзор см. [148]).

4.3.6. ЕНОВЫЕ РЕАКЦИИ

Еновая реакция, схематически показанная на рис. 4.43, а, в некоторых аспектах аналогична [4+2]-циклоприсоединению. Межмолекулярный вариант еновой реакции не приводит к образованию ци-

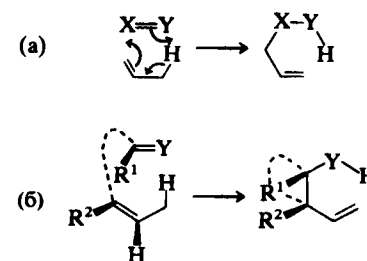

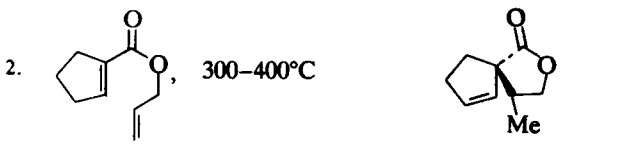



Рис. 4.43. Еиновая реакция (а) и внутримолекулярный вариант еиновой реакции (б), демонстрирующий ее высокую стереоселективность.

клической системы, тогда как образование σ-связи при внутримолекулярном процессе может сопровождаться замыканием цикла. Реакция проходит высоко стереоселективно и используется для синтеза некоторых насыщенных пяти- и шестичленных гетероциклов. Несколько примеров синтетического использования этой реакции приведены в табл. 4.25.

Таблица 4.25. Примеры синтезов гетероциклических соединений с использованием внутримолекулярной еиновой реакции [153]

| Исходное соединение | Продукт реакции | Литература |
|--|-----------------|------------|
| 1.  | | 154 |
| 2.  | | 155 |
| 3.  | | 156, 157 |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Реакции замыкания цикла удобно использовать при синтезе пяти- и шестичленных гетероциклов. Образование циклов с числом атомов от 8 до 11 в этом случае наиболее затруднено.

2. Энергия переходного состояния для процессов циклизации зависит от гибридизации электрофильного центра и от направления сдвига электронов по отношению к этому центру (*экзо* или *эндо*).

3. Наиболее важными типами реакций, приводящих к замыканию цикла, являются следующие: 1) внутримолекулярное нуклеофильное замещение при насыщенном атоме углерода, 2) нуклеофильное присоединение к карбонильной группе и 3) нуклеофильное присоединение к нитрилам. Пятичленные гетероциклы образуются также в результате *эндо*-циклизации с участием изонитрильной группы и 1,5-диполярной электроциклизации. Радикальная циклизация с участием двойной связи обычно проходит как *экзо*-присоединение.

4. Широко распространенный метод синтеза пятичленных гетероциклических соединений основан на 1,3-диполярном циклоприсоединении. Присоединение к двойным и тройным связям проходит стереоселективно. Stereo- и региоселективность этого процесса может быть рассмотрена в свете теории граничных орбиталей.

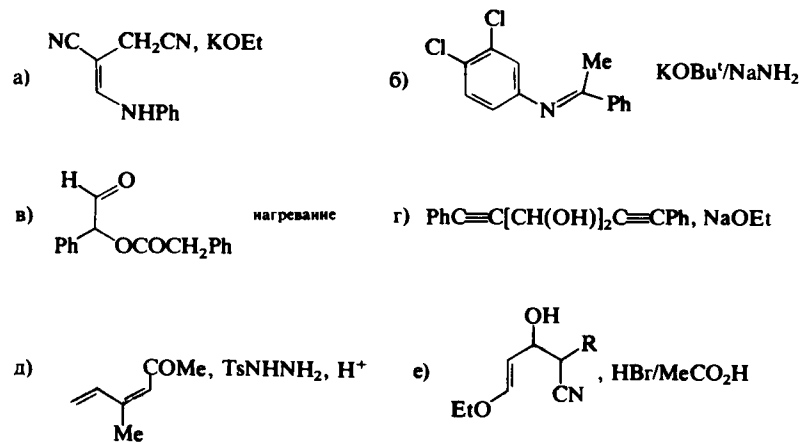
5. Реакция Дильса — Альдера позволяет синтезировать шестичленные гетероциклы. Гетероатом может быть включен как в молекулу диена, так и диенофила. В основном, реакции [4+2]-циклоприсоединения характеризуются регио- и стереоселективностью.

6. Четырехчленные гетероциклы могут быть получены в результате [2+2]-циклоприсоединения кетенов, изоцианатов и других гетерокумуленов. Один из методов синтеза азиридинов основан на присоединении некоторых нитренов к олефинам.

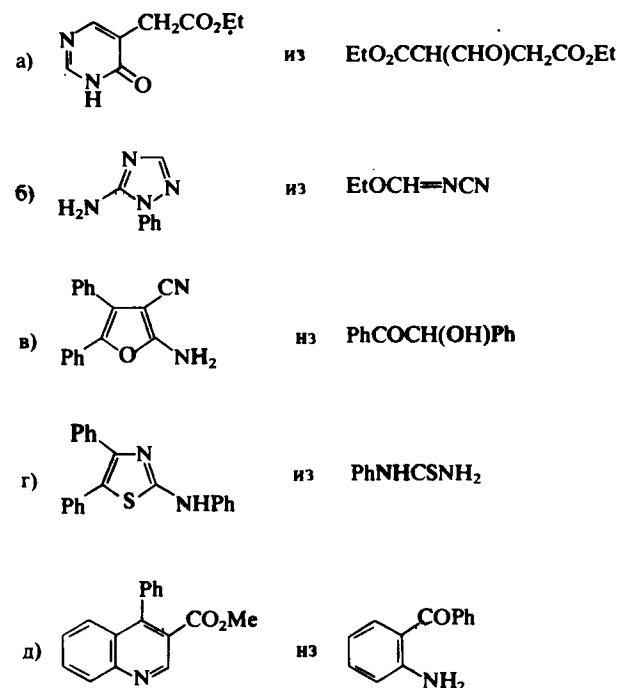
7. Внутримолекулярная еновая реакция применима при стереоселективном синтезе некоторых насыщенных пятичленных азот- и кислородсодержащих гетероциклов.

ЗАДАЧИ

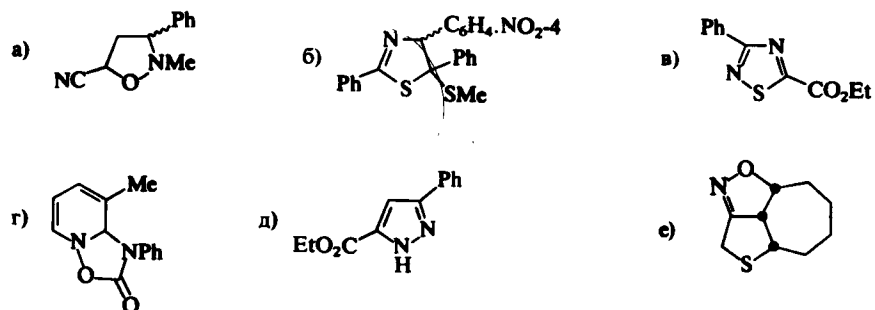
1. Предскажите структуру соединения, образующегося в результате внутримолекулярной циклизации приведенных ниже соединений, и определите природу стадии замыкания цикла [например, в примере (а) — 5-*экзо-диг*].



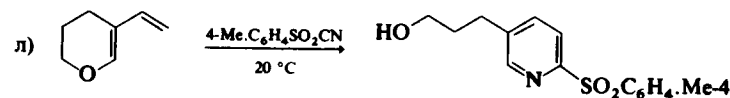
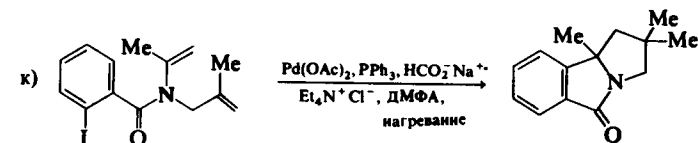
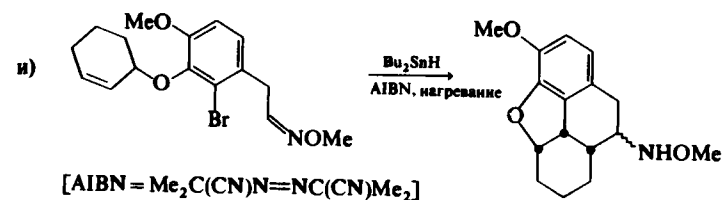
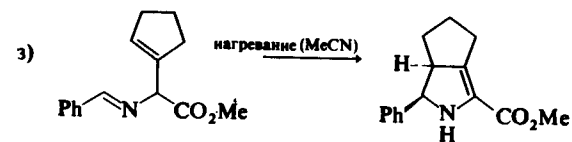
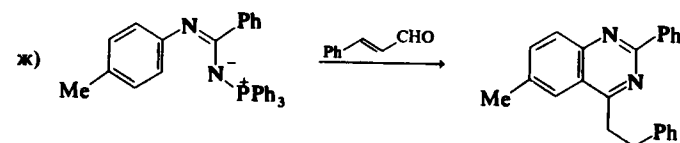
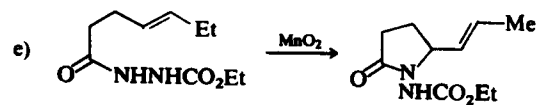
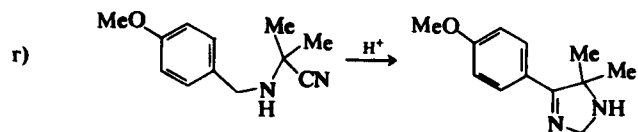
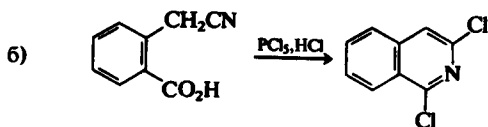
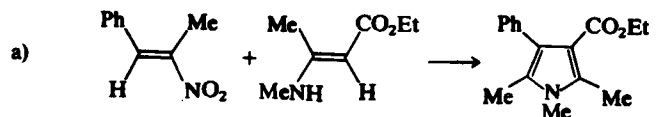
2. Предложите схему синтеза гетероциклических соединений из указанных исходных соединений, используя также другие подходящие реагенты:



3. Нарисуйте структуры 1,3-диполярных соединений и диполярофилов, необходимых для синтеза следующих соединений:



4. Предложите механизм протекания следующих процессов:



ЛИТЕРАТУРА

1. Asonger F., Offermanns H., *Angew.Chem.Int.Edn.Engl.*, 1967, Vol. 6, p. 907.
2. Katritzky A.R., Ostercamp D.L., Yousof T.I., *Tetrahedron*, 1987, Vol. 43, p. 5171.
3. Tenud L., Farooq S., Seibl J., Eschenmoser A., *Helv.Chim.Acta*, 1970, Bd. 53, S. 2095.
4. Burgi B., Dunitz J.D., Shefter E., *J.Am.Chem.Soc.*, 1973, Vol. 95, p. 5065.
5. Procter G., Britton D., Dunitz J.D., *Helv.Chim.Acta*, 1981, Bd. 64, S. 471.
6. Eisenstein O., Procter G., Dunitz J.D., *Helv.Chim.Acta*, 1978, Bd. 61, S. 2538.
7. Menger F.M., *Tetrahedron*, 1983, Vol. 39, p. 1013.
8. Kirby A.J., *Adv.Phys.Org.Chem.*, 1980, Vol. 17, p. 183.
9. Galli C., Illuminati G., Madolini L., Tamborra P., *J.Am.Chem.Soc.*, 1977, Vol. 99, p. 2591.
10. Weissberger A., Bach H., *Ber.*, 1931, Bd. 64, S. 1095.
11. Weissberger A., Bach H., *Ber.*, 1932, Bd. 65, S. 631.

12. Richardson W.H., Golino C.M., Wachs R.H., Yelvington M.B., *J.Org.Chem.*, 1971, Vol. 36, p. 943.
13. Ballester M., *Chem.Rev.*, 1955, Vol. 55, p. 283.
14. Trost B.M., Melvin L.S., *Sulfur Ylides*, Acad.Press, New York, 1975.
15. Miller M.J., Mattingly P.G., Morrison M.A., Kerwin J.F., *J.Am.Chem.Soc.*, 1980, Vol. 102, p. 7026.
16. Sicher J., Pankova M., *Coll.Czech.Chem.Comm.*, 1955, Vol. 20, p. 1409.
17. Dean F.M., *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1982, Vol. 30, p. 167.
18. Batty J.W., Howes P.D., Stirling C.J.M., *J.Chem.Soc.Perkin Trans. 1*, 1973, p. 65.
19. Mustafa A., *Benzofurans*, Wiley-Interscience, New York, 1974.
20. Sundberg R.J., in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4, Chapter 3.06.
21. Brown R.K., in *Indoles*, ed. W.J.Houlihan, Wiley-Interscience, New York, 1972.
22. Lang S.A., Lin Y.I., in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 6, Chapter 4.16.
23. Jones G., *Quinolines*, Vol. 1, Wiley-Interscience, New York, 1977.
24. Sharma S., *Synthesis*, 1978, p. 803.
25. Meth-Cohn O., Tarnowski B., *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1982, Vol. 31, p. 207.
26. Bose A.K., Manhas M.S., Ramer R.B., *Tetrahedron*, 1965, Vol. 21, p. 449.
27. Preston P.N., Tennant G., *Chem.Rev.*, 1972, Vol. 72, p. 627.
28. Vedejs E., Krafft G.A., *Tetrahedron*, 1982, Vol. 38, p. 2857.
29. Gasc M.B., Lattes A., Perie J.J., *Tetrahedron*, 1983, Vol. 39, p. 703.
30. Paulmier C., *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, 1986, Chapter VIII.
31. Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H., *Heterocycles*, 1988, Vol. 27, p. 2225.
32. Hegedus L.S., Allen G.F., Bozell J.J., Waterman E.L., *J.Am.Chem.Soc.*, 1978, Vol. 100, p. 5800.
33. Speckamp W.N., Hiemstra H., *Tetrahedron*, 1985, Vol. 41, p. 4367.
34. Blumenkopf T.A., Overman L.E., *Chem.Rev.*, 1986, Vol. 86, p. 857.
35. Taylor E.C., McKillop A., *Adv.Org.Chem.*, 1970, Vol. 7.
36. Griffin T.S., Woods T.S., Klayman D.L., *Adv.Heterocycl. Chem.*, 1975, Vol. 18, p. 100.
37. McKillop A., Henderson A., Ray P.S., Avendano C., Molinero E.G., *Tetrahedron Lett.*, 1982, Vol. 23, p. 3357.
38. Fuks R., Viehe H.G., in *Chemistry of Acetylenes*, ed. H.G. Viehe, Marcel Dekker, New York, 1969, p. 425.
39. Miocque M., Duchon-d'Engenières M., Sauzières J., *Bull.soc.chim.Fr.*, 1975, p. 1777.
40. Fleming I., Woolias M., *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, 1979, p. 827.
41. Kost A.N., Grandberg I.I., *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1966, Vol. 6, p. 347.
42. Ulman A., Manassen J., *J.Am.Chem.Soc.*, 1975, Vol. 97, p. 6540.
43. Iwai I., Nakamura N., *Chem.Pharm.Bull.*, 1966, Vol. 14, p. 1277.
44. van Leusen A.M., *Lect.Heterocycl.Chem.*, 1980, Vol. 5, S111.
45. Walborsky H.M., Periasamy M.P., in *The Chemistry of Functional Groups*, suppl.C, eds. S.Patai, Z.Rappoport, Wiley-Interscience, 1983, p. 835.
46. Hoppe D., *Angew.Chem.Int.Edn.Engl.*, 1974, Vol. 13, p. 789.
47. Schöllkopf U., *Angew.Chem.Int.Edn.Engl.*, 1977, Vol. 16, p. 339.
48. Ito Y., Kobayashi K., Saegusa T., *J.Am.Chem.Soc.*, 1977, Vol. 99, p. 3532.
49. Curran D.P., *Synthesis*, 1988, p. 417, 489.
50. Giese B., *Radicals in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, 1986, Chapter 4.
51. Boivin J., Fouquet E., Zard S.Z., *Tetrahedron Lett.*, 1990, Vol. 31, p. 85.
52. Bachi M.D., Denemark D., *J.Am.Chem.Soc.*, 1989, Vol. 111, p. 1886.
53. Martin S.F., Yang C.P., Laswell W.L., Rüeger H., *Tetrahedron Lett.*, 1988, Vol. 29, p. 6685.

54. Stella L., *Angew.Chem.Int.Edn.Engl.*, 1983, Vol. 22, p. 337.
55. Hey D.H., Jones G.H., Perkins M.J., *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, 1972, p. 113.
56. Kovacic P., Lowery M.K., Field K.W., *Chem.Rev.*, 1970, Vol. 70, p. 639.
57. Wolff M.E., *Chem.Rev.*, 1963, Vol. 63, p. 55.
58. Scriven E.F.V., Turnbull K., *Chem.Rev.*, 1988, Vol. 88, p. 297.
59. Sundberg R.J., *The Chemistry of Indoles*, Acad.Press, New York, 1970, Chapter 3.
60. Gilchrist T.L., Moody C.J., Rees C.W., *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, 1975, p. 1964.
61. Nair V., in *Small Ring Heterocycles*, Part 1, ed. A.Hassner, Wiley-Interscience, New York, 1983, p. 215.
62. Gilchrist T.L., Rees C.W., Rodrigues J.A.R., *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 1979, p. 627.
63. Ledon H., Instrumelle G., Julia S., *Bull.soc.chim.Fr.*, 1973, p. 2071.
64. Brunwin D.M., Lowe G., Parker J., *J.Chem.Soc.(C)*, 1971, p. 3756.
65. Rando R.R., *J.Am.Chem.Soc.*, 1972, Vol. 94, p. 1629.
66. Marvell E.N., *Thermal Electrocyclic Reactions*, Acad.Press, New York, 1980.
67. Padwa A., Carlsen P.H.J., in *Reactive Intermediates*, Vol. 2, ed. R.A.Abramovitch, Plenum, New York, 1982, p. 55.
68. Schmitz E., *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1979, Vol. 24, p. 63.
69. Kellog R.M., Noteboom M., Kaiser J.K., *J.Org.Chem.*, 1975, Vol. 40, p. 2573.
70. Taylor E.C., Turchi I.J., *Chem.Rev.*, 1979, Vol. 79, p. 181.
71. Huisgen R., *Angew.Chem.Int.Edn.Engl.*, 1980, Vol. 19, p. 947.
72. George M.V., Mitra A., Sukumaran K.B., *Angew.Chem.Int.Edn.Engl.*, 1980, Vol. 19, p. 973.
73. Ninomiya I., Kiguchi T., Yamauchi S., Naito T., *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, p. 197.
74. Fleming I., *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley-Interscience, London, 1976.
75. Caramella P., Houk K.N., *J.Am.Chem.Soc.*, 1976, Vol. 98, p. 6397.
76. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vols. 1, 2, ed. A.Padwa, Wiley-Interscience, New York, 1984.
77. Torsell K.G.B., *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, 1988.
78. Confalone P.N., Huie E.M., *Org.React.*, 1988, Vol. 36, p. 1.
79. Paton R.M., *Chem.Soc.Rev.*, 1989, Vol. 18, p. 33.
80. Vedejs E., in *Advances in Cycloaddition*, Vol. 1, ed. D.P. Curran, JAI Press, Greenwich, Conn., 1988, p. 33.
81. Tsuge O., Kanemasa S., *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1989, Vol. 45, p. 232.
82. Padwa A., *Acc.Chem.Res.*, 1991, Vol. 24, p. 22.
83. Huisgen R., Fulka C., Kalwisch I., Li X., Mloston G., Moran J.R., Proebstl A., *Bull.soc.chim.Belg.*, 1984, Vol. 93, p. 511.
84. Huisgen R., Mloston G., Langhals E., *J.Am.Chem.Soc.*, 1986, Vol. 108, p. 6401.
85. Scheiner P., *J.Am.Chem.Soc.*, 1968, Vol. 90, p. 988.
86. Andrews S.D., Day A.C., McDonald A.N., *J.Chem.Soc.(C)*, 1969, p. 787.
87. Wade P.A., Hinney H.R., *J.Am.Chem.Soc.*, 1979, Vol. 101, p. 1319.
88. Wollenberg R.H., Goldstein J.E., *Synthesis*, 1980, p. 757.
89. Sims J., Houk K.N., *J.Am.Chem.Soc.*, 1973, Vol. 95, p. 5798.
90. Oppolzer W., *Angew.Chem.Int.Edn.Engl.*, 1977, Vol. 16, p. 10.
91. Huisgen R., de March P., *J.Am.Chem.Soc.*, 1982, Vol. 104, p. 4953.
92. Kirmse W., Horner L., *Liebigs Ann.Chem.*, 1958, Bd. 614, S. 1.
93. Fusco R., Garanti L., Zecchi G., *J.Org.Chem.*, 1975, Vol. 40, p. 1906.

94. Reid W., Schön M., Liebigs Ann.Chem., 1965, Bd. 689, S. 141.
95. Huisgen R., Seidel M., Wallbillich G., Knupfer H., Tetrahedron, 1962, Vol. 17, p. 3.
96. Gakis N., Märky M., Hansen H.-J., Heimgartner H., Schmid H., Oberhänsli W., Helv.Chim.Acta, 1976, Bd. 59, S. 2149.
97. Seidl H., Huisgen R., Knorr R., Chem.Ber., 1969, Bd. 102, S. 904.
98. Dondoni A., Barbaro G., Gazz.chim.Ital., 1975, Vol. 105, p. 701.
99. Huisgen R., Mack W., Chem.Ber., 1972, Bd. 105, S. 2815.
100. Damas A.M., Gould R.O., Harding M.M., Paton R.M., Ross J.F., Crosby J., J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 1981, p. 2991.
101. Bunge K., Huisgen R., Raab R., Sturm H.J., Chem.Ber., 1972, Bd. 105, S. 1307.
102. Padwa A., Dent W., J.Org.Chem., 1987, Vol. 52, p. 235.
103. Padwa A., Gasdaska J.R., Tomas M., Turro N.J., Cha Y., Gould I.R., J.Am.Chem.Soc., 1986, Vol. 108, p. 6739.
104. Tamura Y., Ikeda M., Adv.Heterocycl.Chem., 1981, Vol. 29, p. 71.
105. Padwa A., Fryxell G.E., Zhi L., J.Org.Chem., 1988, Vol. 53, p. 2875.
106. Padwa A., Chinn R.L., Zhi L., Tetrahedron Lett., 1989, Vol. 30, p. 1491.
107. Sauer J., Sustmann R., Angew.Chem.Int.Edn.Engl., 1980, Vol. 19, p. 779.
108. Diels O., Blom J.H., Koll W., Liebigs Ann.Chem., 1925, Bd. 443, S. 242.
109. Boger D.L., Weinreb S.N., Hetero Diels — Alder Methodology in Organic Synthesis, Acad.Press., San Diego, 1987.
110. Kirby G.W., Chem.Soc.Rev., 1977, Vol. 6, p. 1.
111. Moody C.J., Adv.Heterocycl.Chem., 1982, Vol. 30, p. 1.
112. Weinreb S.M., Acc.Chem.Res., 1985, Vol. 18, p. 16.
113. Kametani T., Hibino S., Adv.Heterocycl.Chem., 1987, Vol. 42, p. 245.
114. Schmidt R.R., Synthesis, 1972, p. 333.
115. Gilchrist T.L., Chem.Soc.Rev., 1983, Vol. 12, p. 53.
116. Boger D.L., Chem.Rev., 1986, Vol. 86, p. 781.
117. Ruden R.A., Bonjouklian R., J.Am.Chem.Soc., 1975, Vol. 97, p. 6892.
118. Larson E.R., Danishefsky S., J.Am.Chem.Soc., 1982, Vol. 104, p. 6458.
119. Imagawa T., Sisidu K., Kawanisi M., Bull.Chem.Soc.Jpn., 1973, Vol. 46, p. 2922.
120. Larsen S.D., Grieco P.A., J.Am.Chem.Soc., 1985, Vol. 107, p. 1768.
121. Ruffer U., Breitmaier E., Synthesis, 1989, p. 623.
122. Oppolzer W., Angew.Chem.Int.Edn.Engl., 1972, Vol. 11, p. 1031.
123. Cookson R.C., Gilani S.S.H., Stevens I.D.R., J.Chem.Soc. (C), 1967, p. 1905.
124. Kirby G.W., McGuigan H., MacKinnon J.W.M., McLean D., Sharma R.P., J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 1985, p. 1437.
125. Sisko J., Weinreb S.M., Tetrahedron Lett., 1989, Vol. 30, p. 3037.
126. Bailey P.D., Wilson R.D., Brown G.R., Tetrahedron Lett., 1989, Vol. 30, p. 6781.
127. Fleming I., Karger M.H., J.Chem.Soc.(C), 1967, p. 226.
128. Boger D.L., Corbett W.L., Wiggins J.M., J.Org.Chem., 1990, Vol. 55, p. 2999.
129. Waldner K., Helv.Chim.Acta, 1988, Bd. 71, S. 493.
130. Bayard P., Ghosez L., Tetrahedron Lett., 1988, Vol. 29, p. 6115.
131. Kametani T., Takeda H., Suzuki Y., Honda T., Synth.Comm., 1985, Vol. 15, p. 499.
132. Leblanc Y., Fitzsimmons B.J., Springer J.P., Rokach J., J.Am.Chem.Soc., 1989, Vol. 111, p. 2995.
133. Gilchrist T.L., Roberts T.G., J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 1983, p. 1283.
134. Bryce M.R., Taylor P.C., J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 1990, p. 3225.
135. Meier H., in Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl), Bd. 4/5b, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975, S. 838.

136. Ulrich H., Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes, Acad.Press., New York, 1967.
137. The Chemistry of Cyanates and their Thio Derivatives, ed. S.Patai, Wiley-Interscience, Chichester, 1977.
138. The Chemistry of Ketenes, Allenes, and Related Compounds, ed. S.Patai, Wiley-Interscience, Chichester, 1980.
139. Rasmussen J.K., Hassner A., Chem.Rev., 1976, Vol. 76, p. 389.
140. Richter R., Ulrich H., in ref. [137], p. 619.
141. Arbuzov B.A., Zbova N.N., Synthesis, 1974, p. 461.
142. Arbuzov B.A., Zbova N.N., Synthesis, 1982, p. 433.
143. Drobica L., Kristian P., Augustin J., in ref. [137], p. 1003.
144. Brady W.T., in ref. [138], p. 279.
145. Wolman Y., in ref. [138], p. 721.
146. Moody C.J., Adv.Heterocycl.Chem., 1982, Vol. 30, p. 1.
147. Marchand A.P., in The Chemistry of Double-bonded Functional Groups, ed. S.Patai, Wiley-Interscience, London, 1977, p.533.
148. Chou T.S., Tso H.H., Org.Prep.Proced.Int., 1989, Vol. 21, p. 257.
149. Deyrup J.A., in Small Ring Heterocycles, Part 1, ed. A.Hassner, Wiley-Interscience, New York, 1983, p. 1.
150. Lwowski W., Nitrenes, Wiley-Interscience, New York, 1970.
151. Atkinson R.S., Judkins B.D., Khan N., J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 1982, p. 2491.
152. Abramovich R.A., Challand S.R., Yamada Y., J.Org.Chem., 1975, Vol. 40, p. 1541.
153. Oppolzer W., Snieckus V., Angew.Chem.Int.Edn.Engl., 1978, Vol. 17, p. 476.
154. Oppolzer W., Pfenniger E., Keller K., Helv.Chim.Acta, 1973, Bd. 56, S. 1807.
155. Bortolussi M., Bloch R., Conia J.M., Bull.soc.chim.Fr., 1975, p. 2727.
156. Keck G.E., Webb R.R., Tetrahedron Lett., 1979, p. 1185.
157. Keck G.E., Webb R.R., J.Am.Chem.Soc., 1981, Vol. 103, p. 3173.

5. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

5.1. ВВЕДЕНИЕ

Как было показано в гл. 2, группа СН бензольного кольца может быть формально заменена на атом азота или другой элемент V группы без существенного изменения характера π -орбиталей. Таким образом, шестиленные ароматические гетероциклические молекулы, обсуждаемые в этой главе, могут рассматриваться как аналоги бензола. Из гетероциклов такого типа наиболее хорошо известны пиридин, в то время как шестиленные гетероциклы с другими элементами V группы все еще составляют лишь предмет лабораторных исследований. Поэтому в основном эта глава посвящена химии пиридина и двух бензопиридинов (хинолина и изохинолина). Кратко рассмотрены также другие азотсодержащие ароматические гетероциклы, в состав которых в качестве структурного фрагмента входит пиридиновое кольцо (хинолизины и индолизины — соединения с мостиковым атомом азота).

В полностью ненасыщенный шестиленный цикл возможно включение атома кислорода или другого элемента VI группы, но гетероатом в этом случае несет положительный заряд. В этом разделе также уделено внимание химии катиона пирилия, так как этот катион и родственные ему пироны являются важными структурными фрагментами веществ растительного происхождения.

5.2. ПИРИДИНЫ (обзор см. [1])

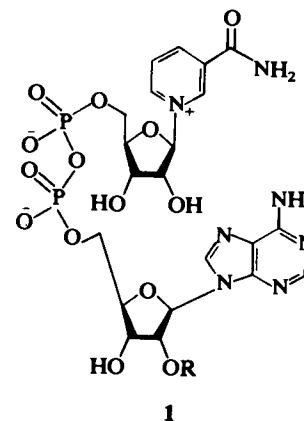
5.2.1. ВВЕДЕНИЕ

Пиридин и его метил- и этилпроизводные получают из каменноугольной смолы, которая содержит около 0,2% смеси различных пиридиновых оснований. Пиридин и его гомологи могут быть извлечены экстракцией кислотой и затем выделены в свободном состоянии. Кроме того, смесь пиридина и его метилпроизводных может быть получена в результате парофазной реакции ацетальде-

гида, формальдегида и аммиака на кремнево-алюминиевом оксидном катализаторе. В качестве исходных соединений для этой реакции используются также акролеин и аммиак или бутадиев, формальдегид и аммиак. Другие производные пиридина с большим числом различных заместителей получают с применением разнообразных реакций циклизации (рис. 5.4, e).

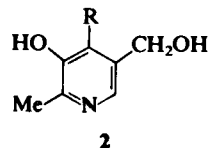
Пиридин — жидкость с т. кип. 115 °С, с характерным запахом, смешивается с водой во всех отношениях, широко используется в качестве полярного растворителя, основания ($pK_a = 5,23$) и донорного лиганда в металлокомплексах. Все три *метилпиридина* (тривиальное название — пиколины) получают из каменноугольной смолы либо синтетически. 3-Метилпиридин — важный синтетический предшественник пиридин-3-карбоновой (никотиновой) кислоты — представителя витаминов группы В. Диметилпиридина (лутидина) и триметилпиридина (коллидина) также обнаружены в продуктах переработки каменноугольной смолы.

Амид никотиновой кислоты (никотинамид) — структурный компонент коферментов никотинамидадениндинуклеотида (NAD^+) (1, R = H) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата ($NADP^+$) [1, R = PO(OH)₂]. Последний кофермент (один из комплекса витаминов В₂) входит в состав эритроцитов и принимает участие в важных биохимических процессах (разд. 5.2.10).



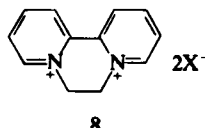
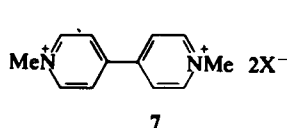
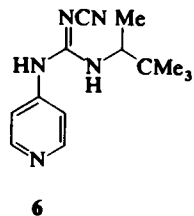
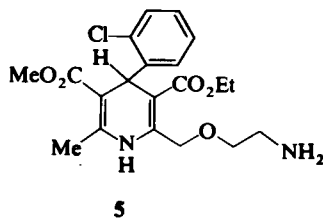
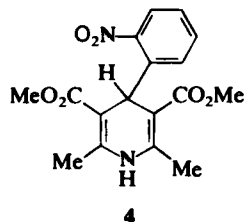
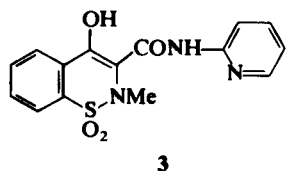
Другое широко распространенное в природе соединение пиридинового ряда — пиридоксин (витамин В₆, 2, R = CH₂OH) — содержится в дрожжах и зародышах пшеницы и имеет большое значение как добавка к пище. В группу соединений, объединенных общим

тривиальным названием витамин В₆, входят также пиридоксаль (R = CHO) и пиридоксамин (R = CH₂NH₂). Пиридоксаль-5-фосфат служит коферментом декарбоксилирования и трансминирования α-аминокислот.



Существует ряд других производных пиридина, распространенных в природе; наиболее известен из них алкалоид табака никотин (6, гл. 6).

Среди пиридинов, используемых в качестве лекарственных препаратов, наиболее известны пироксикам (3), обладающий противовоспалительной активностью, нифедипин (4) и амлодипин (5), применяемые для лечения стенокардии, а также пинацидил (6) — препарат для лечения гипертонической болезни. Некоторые производные бипиридила эффективны как гербициды, среди них наиболее известны паракват (7, X = Hal или MeSO₄) и дикват (8, X = Hal).



Существуют многочисленные доказательства (см. гл. 2) того, что пиридин представляет собой ароматическую молекулу с энергией резонанса, сравнимой по величине с энергией резонанса для бен-

зола. Это обуславливает сходство в некоторых аспектах химии пиридина с химией бензола, хотя имеется ряд существенных отличий, связанных с наличием атома азота в цикле. Так, например, реакции электрофильного замещения в молекуле пиридина, подробно обсуждаемые в разд. 5.2.3, протекают значительно труднее, чем для бензола. Поэтому сложные производные пиридина часто получают синтезом кольца, а не реакциями замещения, играющими основную роль при синтезе производных бензола.

5.2.2. СИНТЕЗЫ ПИРИДИНОВОГО КОЛЬЦА

Классические методы построения пиридинового кольца из ациклических предшественников связаны с реакциями замыкания цикла. С помощью ретросинтетического анализа пиридиновой системы (рис. 5.1) можно выделить три подхода к синтезу кольца из доступных ациклических соединений. Эти и близкие им методы нашли широкое применение в синтезе пиридинов.

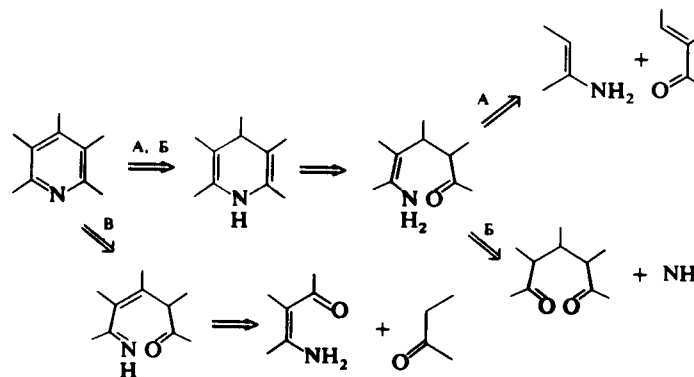


Рис. 5.1. Ретросинтетический анализ пиридиновой системы.

Синтез Ганча и родственные реакции (обзор см. [2]). Взаимодействие 1,3-дикарбонильных соединений с альдегидами и аммиаком, впервые описанное Ганчем столетие назад, приводит к 1,4-дигидропиридинам. Метод широко используется для синтеза дигидропиридинов с симметрично расположенными заместителями. Синтез Ганча приобрел в последнее время особую известность, так как некоторые соединения, получаемые этим методом, обладают полезными свойствами. Например, препарат нифедипин (4) действу-

ет как антагонист кальция *in vivo* и применяется в качестве антигипертензивного средства. Химия и коммерческое применение нефидипина и аналогичных соединений описаны в работе [3].

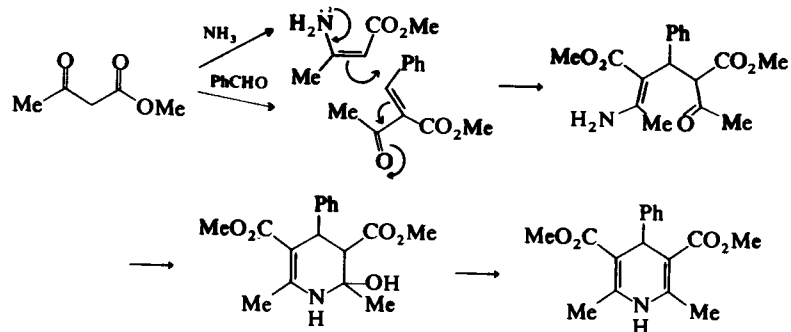


Рис. 5.2. Пример синтеза дигидропиридинов по методу Ганча.

Реакция, лежащая в основе метода, и ее механизм представлены на рис. 5.2. В процессе принимают участие одновременно четыре молекулы; в представленном случае это ацетоуксусный эфир (2 моля), бензальдегид и аммиак. Взаимодействие ацетоуксусного эфира с аммиаком, с одной стороны, и бензальдегидом, с другой, приводит к двум интермедиатам, которые можно обнаружить в реакционной смеси [4]. Сопряженное присоединение аминокрононового эфира к ненасыщенному кетозефиру – стадия, определяющая скорость процесса. Таким образом, синтез Ганча соответствует пути А ретросинтетической схемы.

В настоящее время известно большое число модификаций синтеза Ганча. Например, вместо аммиака используется ацетат аммония в уксусной кислоте. Образующиеся в результате синтеза Ганча дигидропиридины легко окисляются азотной кислотой в соответствующие ароматические структуры. Использование первичных аминов приводит к N-замещенным 1,4-дигидропиридинам. Каждый из интермедиатов этого процесса (стабилизированный енамин и сопряженный енон) может быть синтезирован предварительно и затем использован для получения дигидропиридинов. Преимущество такого подхода связано с возможностью синтеза несимметричных пиридинов. Пример реакции такого типа показан на (рис. 5.4, а).

Путь В ретросинтетической схемы (рис. 5.1) демонстрирует также хорошо известный метод синтеза пиридинов. Пример подобной реакции приведен на рис. 5.3. В противоположность этому циклиза-

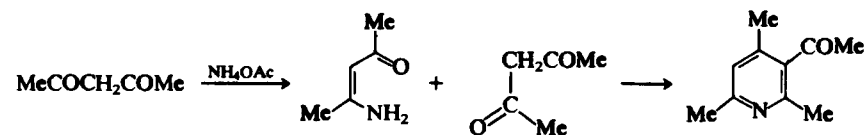


Рис. 5.3. Синтез 3-ацетил-2,4,6-триметилпиридина из пентаднона-2,4 и ацетата аммония.

ция 1,5-дикетон с аммиаком (путь Б) не нашла широкого применения при синтезе производных пиридина. Современный вариант этого метода – синтез Крёнке – описан ниже.

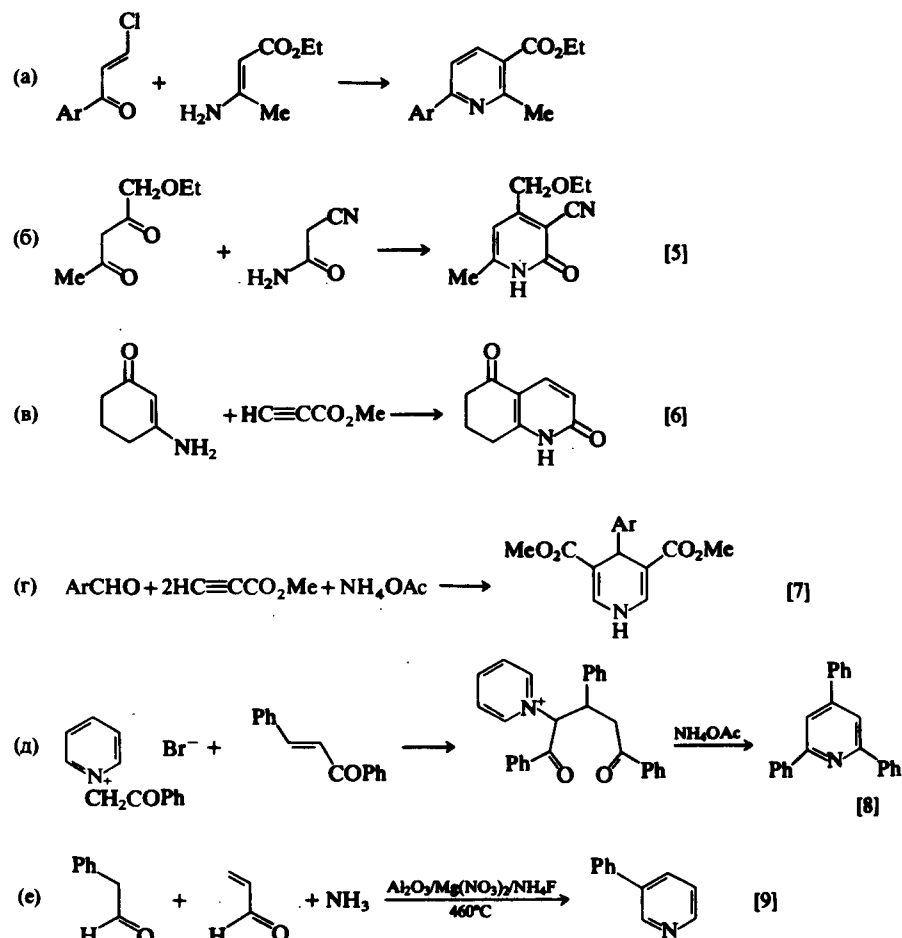


Рис. 5.4. Некоторые примеры синтеза пиридинового кольца.

На рис. 5.4 представлены некоторые примеры реакций конденсации, приводящих к образованию пиридинового ядра. Например, рис. 5.4, б иллюстрирует метод синтеза пиридонов-2 по *Гуарески—Тропу*. В основе его лежит конденсация цианацетамида с β-дикарбонильными соединениями (1,3-дикетонами или β-кетозфирами). Пиридон, образование которого показано на рис. 5.4, б, служит промежуточным соединением при синтезе пиридоксина (витамина В₆). Синтез пиридинов по Крэнке (рис. 5.4, д) использует сопряженное присоединение пиридинового ильда (разд. 5.2.12) к α,β-ненасыщенным карбонильным соединениям, приводящее к образованию 1,5-дикетонов, которые циклизуются в ароматические структуры под действием ацетата аммония. Такой общий подход особенно важен для синтеза пиридинов, замещенных в положениях 2, 4 и 6. Каталитические газофазные реакции альдегидов и кетонов с акролеином и аммиаком лежат в основе промышленного способа получения различных алкил- и арилзамещенных пиридинов (рис. 5.4, е). Рассматриваемые циклизации первоначально приводят к образованию дигидропиридинов, так же как и в случае синтеза Ганча, однако образующийся интермедиат подвергается окислительной ароматизации *in situ*. Некоторые другие процессы циклизации, приводящие к образованию пиридинового кольца, представлены на рис. 5.5. Реакция типа а может быть рассмотрена как шестиэлектронный электроциклический процесс, в результате которого обра-

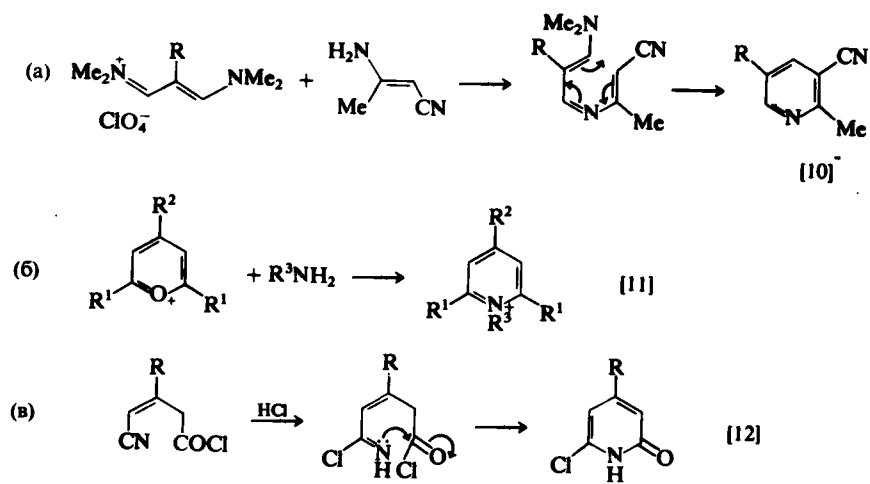


Рис. 5.5. Некоторые другие примеры синтеза пиридинового кольца.

зуется соединение, способное к ароматизации за счет элиминирования молекулы диметиламина. Превращения солей пирилия в соли пиридиния (рис. 5.5, б) подробно рассмотрены в одном из последующих разделов (рис. 5.53).

Особенность приведенного на рис. 5.5, в синтеза пиридонов-2 заключается в том, что источником атома азота пиридинового кольца служит нитрильная группа. Присоединение HCl к группе C=N приводит к образованию имидоилхлорида, дальнейшая циклизация которого проиллюстрирована на рисунке.

Другой способ построения пиридинового кольца основан на реакции [4 + 2]-циклоприсоединения. Этот подход особенно полезен при синтезе частично гидрированных производных пиридина. Два типа реакций, в которых атом азота включен либо в диенофил, либо в диеновую систему, были подробно обсуждены в гл. 4, разд. 4.3.3.

Присоединение активированных иминов и иминиевых солей к сопряженным диенам приводит к тетрагидропиридинам; два примера были приведены в гл. 4, табл. 4.21. Внутримолекулярный вариант этой реакции нашел применение при синтезе некоторых алкалоидов. Простейший пример синтеза δ-коницина представлен на рис. 5.6.

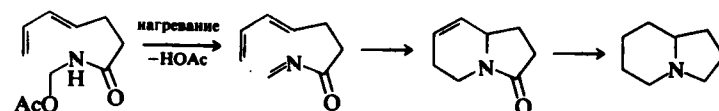


Рис. 5.6. Синтез δ-коницина внутримолекулярной реакцией Дильса—Альдера. Промежуточно образующийся имиин не выделяют.

Присоединение диенов по связи C=N должно было бы приводить к образованию дигидропиридинов. Однако условия реакции настолько жесткие, что в большинстве случаев образуется ароматическая структура. Пример такой реакции приведен в гл. 4, табл. 4.21.

Хотя в табл. 4.22 даны несколько примеров реакций циклоприсоединения с участием ациклических азидиенов, циклические азидиены более доступны (обзор см. [13]). Они вступают в реакцию главным образом с электроноизбыточными диенофилами. Примеры таких реакций приведены в табл. 5.1. Первоначальное циклоприсоединение циклических азидиенов к диенофилам влечет за собой ретро-реакцию Дильса—Альдера, в результате которой элиминируется стабильная молекула [CO₂ (пример 1), HCN (примеры 2 и 3) и N₂ (пример 4)].

Таблица 5.1. Примеры синтезов пиридинов реакцией циклоприсоединения гетероциклических диенов к алкенам и алкинам^а

| Диен | Диенофил | Условия | Продукт реакции |
|------|--|------------------------------|-----------------|
| | $\text{Et}_2\text{NC}\equiv\text{CMe}$ | Et_2O , 20°C | |
| | $\text{Et}_2\text{NC}\equiv\text{CMe}$ | MeCN , 80°C | |
| | $\text{Et}_2\text{NC}\equiv\text{CMe}$ | CHCl_3 , 25°C | |
| | $\text{H}_2\text{C}=\text{CHOAc}$ | диоксан, 100°C | |

^а Другие примеры и ссылки на литературу см. в обзоре [13]. См. также циклоприсоединение оксазолов к алкенам, описанное в гл. 8, разд. 8.5.3.

Реакция алкинов с нитрилами при гомогенном катализе кобальт-органическими соединениями также используется при синтезе пиридинов (обзор см. [14]). Катализаторами в этом процессе служат различные производные π -циклопентадиенилкобальта(I); кроме то-

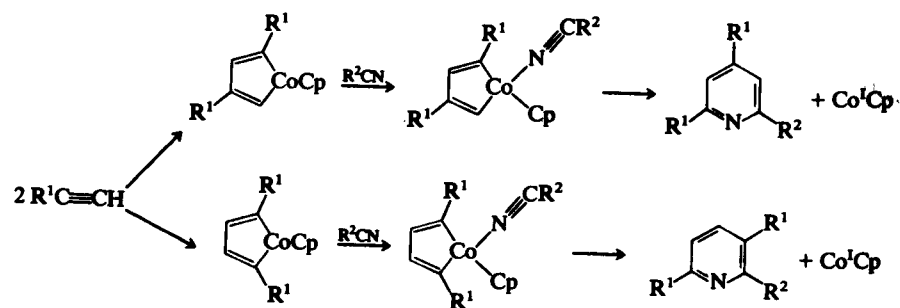


Рис. 5.7. Синтез пиридинов в результате реакции алкинов и нитрилов, катализируемой кобальторганическими соединениями (Cp = π -циклопентадиенил).

го, катализатор может быть генерирован *in situ* из CoCl_2 и NaBH_4 . Реакцию проводят при 120–130 °C при мольном соотношении ацетилен – нитрил 2:1. Выходы пиридинов в большинстве случаев высоки, однако использование монозамещенных ацетиленов приводит к смеси изомеров. Рис. 5.7 иллюстрирует вероятный механизм процесса.

5.2.3. ОСНОВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХИМИИ ПИРИДИНОВ

Основываясь на критерии ароматичности (гл. 2), можно заключить, что пиридин является наиболее бензолподобной молекулой. Энергии резонанса молекул бензола и пиридина довольно близки, но наличие атома азота в ароматическом кольце приводит к существенному различию химических свойств этих соединений. Неподделенная пара электронов атома азота расположена в плоскости кольца и обеспечивает возможность протонирования и алкилирования молекулы пиридина. Такие процессы невозможны для бензола. Во многих отношениях пиридин напоминает третичные амины. Для него характерны реакции, протекающие без участия ароматического секстета электронов. Наличие атома азота приводит к перераспределению электронной плотности в системе и π -связей (см. гл. 2, рис. 2.4) и σ -связей (индуктивный эффект). Еще большее перераспределение электронной плотности характерно для катионов пиридина. В связи с этим циклическая система пиридина обладает свойствами сопряженных иминов или карбонильных соединений.

На основании сказанного выше при рассмотрении химических свойств пиридина и катиона пиридиния могут быть полезны следующие модельные системы:

1) третичные амины: реакции с участием электронной пары азота (протонирование, алкилирование, ацилирование, образование N-оксидов, донорно-акцепторные взаимодействия);

2) бензол: реакции замещения, устойчивость к присоединению и раскрытию кольца;

3) сопряженные имины и карбонильные соединения: реакции с нуклеофилами, протекающие по α - и γ -углеродным атомам.

Рассмотрение последней модельной системы особенно важно при обсуждении различных типов реакций замещения в пиридиновом ядре. Для пиридина, в отличие от бензола, реакции *электрофильного замещения* мало характерны. Такое существенное отличие химических свойств пиридина связано с рядом причин. Первоначальное взаимодействие молекулы пиридина с любым электрофи-

лом приводит к координации положительно заряженного иона (или диполя) по неподеленной электронной паре атома азота. Образование продукта координации контролируется кинетически. В дальнейшем электрофил атакует либо ион пиридиния (сопряженную кислоту), либо небольшое количество свободных молекул основания, находящихся в равновесии с катионом. Атака электрофила протекает селективно по положениям 3 и 5, в которых сосредоточена максимальная π -электронная плотность (см. гл.2, рис. 2.1). Такое направление атаки приводит к наименее дестабилизированным присутствием кольцевого атома азота азаарениевым ионам. Аналогичная картина наблюдается при рассмотрении электрофильного замещения в дезактивированных производных бензола. Например, для нитробензола наиболее предпочтительно *мета*-замещение. Атака электрофила по положениям 2 и 4 пиридинового кольца приводит к образованию катионов, дестабилизированных атомом азота (резонансные канонические формы иона нитрения приведены на рис. 5.8).

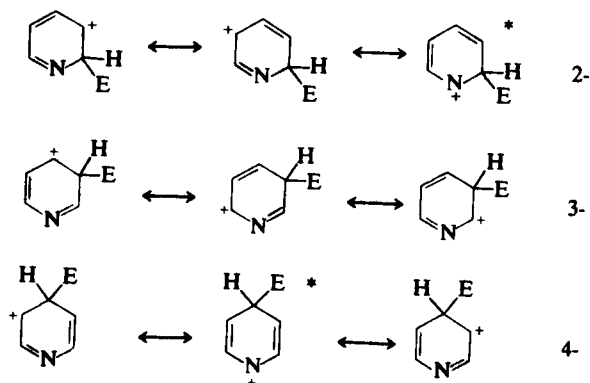


Рис. 5.8. Промежуточные азаарениевые ионы, образующиеся при атаке электрофилом пиридинового кольца.

Электронодонорные заместители в молекуле пиридина, такие, как алкокси- и аминогруппы, стабилизируют азаарениевые ионы и тем самым облегчают электрофильное замещение. В целом, однако, общая активность пиридинов в реакциях электрофильного замещения существенно ниже, чем у бензола.

Введение атома азота в ароматическую 6π -электронную систему обеспечивает возможность протекания *нуклеофильного замещения*, особенно по положениям 2 и 4. Известно, что этот процесс не столь широко распространен среди производных бензола. Еще в большей

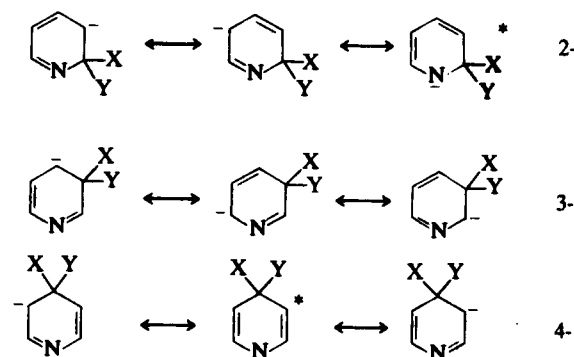


Рис. 5.9. Анионные интермедиаы при нуклеофильном замещении в X-замещенном пиридине.

степени активует положения 2 и 4 к атакам нуклеофилов четвертичный атом азота в катионе пиридиния.

При наличии хорошо уходящих групп в положениях 2 и 4 нуклеофильное замещение протекает по механизму S_NAr (присоединения—элиминирования). На рис. 5.9 представлены интермедиаы процесса. Наибольшей стабильностью характеризуются те анионные σ -комплексы, для которых в делокализации отрицательного заряда участвует атом азота (отмечены на рис. 5.9 звездочкой).

Атом азота в пиридине оказывает также существенное влияние на *подвижность α -водородных атомов алкильных заместителей*. Так, все три метилпиридина (пиколина) обладают большей CH -кислотностью, чем толуол, а кислотность 2- и 4-метилпиридинов выше кислотности 3-метилпиридина (значения pK_a : для 2-метилпиридина — 29,5; 3-метилпиридина — 33,5; 4-метилпиридина — 29; толуола — 42) [15]. Последний факт становится понятным при

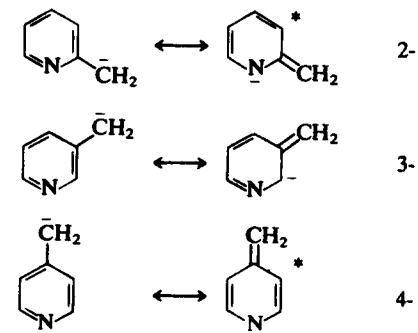


Рис. 5.10. Карбанноны, образующиеся из метилпиридинов.

рассмотрении мезомерной стабилизации соответствующих анионов (сопряженных оснований): в делокализации заряда в анионах, соответствующих 2- и 4-метилпиридинам, участвует атом азота (рис. 5.10). Для анионов алкилпиридинов правомерно сравнение со свойствами енолят- и диенолят-анионов.

В заключение этого раздела следует еще раз отметить, что по химическим свойствам пиридин и замещенные пиридины в некоторой степени аналогичны производным бензола с электроноакцепторными заместителями (нитробензол). Влияние атома азота сводится к активации положений 2 и 4 в реакциях с нуклеофилами, а атака электрофилов предпочтительна по положению 3. Кроме того, это влияние сказывается и на свойствах алкильных заместителей в положениях 2 и 4.

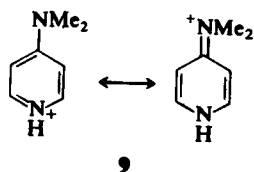
5.2.4. ОСНОВНОСТЬ

Константы ионизации сопряженных кислот некоторых пиридинов приведены в табл. 5.2. Пиридин и алкилпроизводные относятся

Таблица 5.2. Значения pK_a (20 °C, H₂O) для некоторых производных пиридина [16]

| Заместитель | pK_a | Заместитель | pK_a |
|-------------------|--------|-------------------|--------|
| Нет | 5,23 | 4-OMe | 6,62 |
| 2-NH ₂ | 6,86 | 4-NO ₂ | 1,61 |
| 3-NH ₂ | 5,98 | 2-CN | -0,26 |
| 4-NH ₂ | 9,17 | 4-CN | 1,90 |
| 2-OMe | 3,28 | | |

к слабым основаниям и способны образовывать соли с сильными кислотами. Основность пиридина при введении электроноакцепторных заместителей, особенно в положения 2 и 6, понижается. Наличие в положении 4 групп, способных мезомерно стабилизировать катион, приводит к возрастанию основных свойств. Например, 4-диметиламинопиридин при протонировании атома азота пиридинового кольца образует резонансно стабилизированный катион 9 ($pK_a = 9,70$) [17]. 4-Аминопиридин также относится к сравнительно сильным основаниям.



9

5.2.5. АЛКИЛИРОВАНИЕ, АЦИЛИРОВАНИЕ И КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ

Пиридин обладает значительными нуклеофильными свойствами и при взаимодействии с алкилгалогенидами, алкилтозилатами и родственными соединениями образует пиридиниевые соли. Иодид N-метилпиридиния — кристаллическое соединение, растворимое в воде. Взаимодействие пиридина с хлороангидридами, ангидридами и другими производными карбоновых кислот приводит к N-ацилпиридиниевым солям 10 ($R^1 = H$). Эти соединения часто используются в качестве катализаторов реакций ацилирования. Ацилирующая способность N-ацилпиридиниевого катиона существенно выше, чем ангидридов и хлороангидридов карбоновых кислот. При ацилировании пространственно затрудненных и третичных спиртов в качестве нуклеофильного катализатора используют 4-диметиламинопиридин [17]. Успешное применение этого катализатора связано с высокой равновесной концентрацией резонансно стабилизированного катиона 10 ($R^1 = NMe_2$). Последующая атака нуклеофилом N-ацилпиридиниевой соли приводит к образованию продукта ацилирования (рис. 5.11). Избыток пиридина используют для связывания выделяющегося HX.

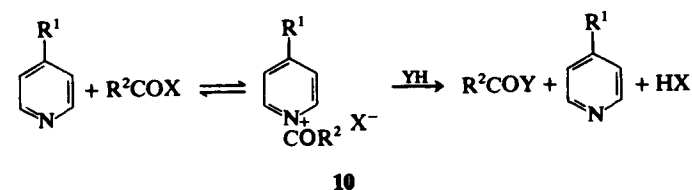
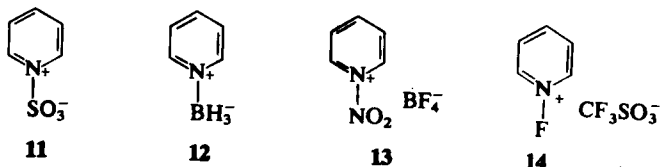
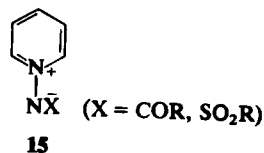


Рис. 5.11. Нуклеофильный катализ при ацилировании.

Взаимодействие пиридина с различными кислотами Льюиса приводит к комплексным соединениям, некоторые из которых настолько стабильны, что могут быть выделены. Эти соединения широко используются в органическом синтезе. Среди них пиридинсульфотриоксид (11) — кристаллическое вещество, применяемое при синтезе алкилсульфатов и сульфировании ацидофобных индолов [18], комплекс с бораном 12 — мягкий восстанавливающий агент [19], тетрафтороборат N-нитропиридиния (13) — мягкий нитрующий агент [20, 21] и трифлат N-фторопиридиния (14), используемый при фторировании [22].

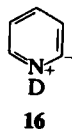


N-Оксид пиридина может быть получен при действии на пиридин перуксусной кислоты, которая образуется *in situ* из H_2O_2 и уксусной кислоты. N-Оксид пиридина — бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в воде, т. пл. $66\text{ }^\circ\text{C}$. Взаимодействие пиридина с гидросиламин-О-сульфоновой кислотой приводит к N-аминопиридиниевым солям. При нагревании пиридина с ацил- или сульфонилзидами образуются N-имиды пиридиния 15. Химия N-оксидов и N-имидов подробно обсуждается в разд. 5.2.12.



5.2.6. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ПРИ АТОМЕ УГЛЕРОДА

Электрофильное замещение в пиридине протекает достаточно трудно (разд. 5.2.3). Реакционная способность пиридина в 10^6 раз меньше, чем бензола. Кроме того, в реакции электрофильного замещения при атоме углерода вступают обычно катионы пиридиния (разд. 5.2.3). Реакционная способность этих соединений по отношению к электрофилам намного ниже, чем реакционная способность свободных оснований. Заместитель вступает преимущественно в положение 3. Большинство реакций этого типа протекает по механизму присоединения — элиминирования (АЕ) через промежуточное образование азааренииевых ионов (см. рис. 5.8). Исключение составляет кислотно катализируемый дейтеробмен, селективно протекающий по положениям 2 и 6. Интермедиатом этого процесса, по-видимому, служит нестабильный пиридинийилид 16 (аналогичный обменный процесс наблюдается в имидазолах, см. гл. 8, разд. 8.2.3).



Реакции алкилирования и ацилирования по Фриделю—Крафтсу не характерны для пиридинов. Нитрование пиридина в исключительно жестких условиях (нитрат калия или натрия в олеуме при $300\text{ }^\circ\text{C}$) приводит к 3-нитропиридину с очень низким выходом (менее 5%). 3-Хлоропиридин образуется с удовлетворительным выходом при действии хлора на пиридин в присутствии 2 молей хлорида алюминия. Бромирование же бромом в олеуме при $130\text{ }^\circ\text{C}$ идет с высоким выходом. Пиридин-3-сульфо кислота образуется при действии олеума в присутствии каталитических количеств хлорида ртути(II) при $265\text{ }^\circ\text{C}$ с выходом 75—80%. Все перечисленные реакции электрофильного замещения протекают в катионе пиридиния.

Так как электрофильное замещение в пиридине ограничено несколькими примерами, существует ряд альтернативных путей получения различных производных пиридина. Например, действие на N-оксид пиридина нитрующей смеси при $90\text{ }^\circ\text{C}$ приводит к N-оксиду 4-нитропиридина с выходом 85—90%. При этом образуется также очень небольшое количество N-оксида 2-нитропиридина. Замещению подвергается непротонированный N-оксид, реакционная способность которого в $4 \cdot 10^{-6}$ раза ниже, чем реакционная способность бензола. Поскольку N-оксид может быть затем дезоксигенирован действием трихлорида фосфора или NO, этот процесс представляет собой удобный путь для получения 4-нитропиридинов. Интермедиат, образующийся при атаке электрофилом по положению 4, резонансно стабилизирован атомом кислорода (рис. 5.12). Таким образом, 4-нитропиридин может быть получен из пиридина в результате «one pot» синтеза, через промежуточное образование N-оксида [23].

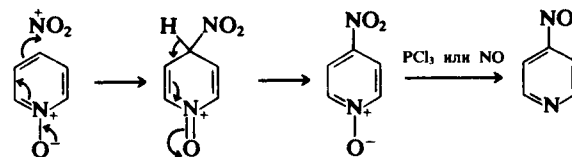


Рис. 5.12. Нитрование N-оксида пиридина.

Электрофильное замещение в пиридинах с использованием литийпроизводных не нашло такого широкого применения, как в случае пятичленных ароматических гетероциклов. Связано это с большей склонностью пиридина к нуклеофильному присоединению литийорганических реагентов, чем к образованию литийпроизводных в результате обмена водород — литий (см. рис. 5.16).

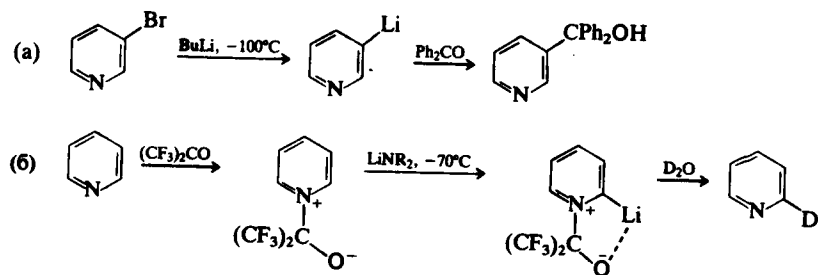
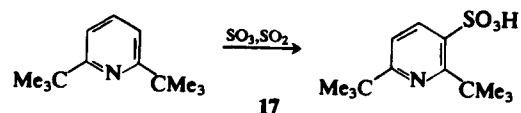


Рис. 5.13. Электрофильное замещение с использованием литийорганических соединений.

3-Литийпроизводное пиридина получают действием бутиллития на 3-бромопиридин при низкой температуре. Пример реакции литийпроизводного с электрофильным реагентом продемонстрирован на рис. 5.13, а [24].

Действие литирующих агентов на комплекс пиридина с гексафтороацетоном селективно приводит к 2-литийпроизводному (рис. 5.13, б) [25].

Электронодонорные заместители в пиридиновом кольце облегчают электрофильное замещение. Галогенирование метилпиридинов по сравнению с пиридином протекает с большим выходом при тех же условиях. Нитрование 2,6-диметилпиридина нитратом калия в олеуме при 100 °С приводит с высоким выходом к 3-нитропроизводному. 2,6-Ди-*трет*-бутилпиридин (17) сульфурится очень легко при -10 °С. Легкость электрофильного замещения в последнем случае обусловлена невозможностью координации молекулы SO₃ по атому азота из-за пространственных препятствий (обзор см. [26]).



Электрофильное замещение в алкокси- и гидроксипиридинах протекает очень легко по *орто*- или *пара*-положениям относительно этих заместителей. Так, 2- и 4-алкоксипиридины дают 3- и 5-производные, а 3-алкоксипиридины — 2-производные. Например, взаимодействие 2-гидроксипиридина (пиридона-2) с бромной водой или бромом в уксусной кислоте приводит к 3,5-дибромпроизводному [27]. Нитрование пиридона-2 может приводить к 3- или 5-нитропроизводным с высокими выходами [28], а в более жестких условиях — к 3,5-динитропроизводному с умеренными выходами.

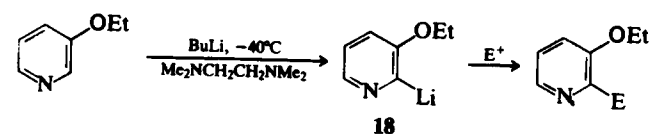


Рис. 5.14. Литирование и замещение в 3-этоксипиридине.

3-Гидрокси- и 3-метоксипиридины в условиях нитрования (нитрующая смесь, 40 °С) образуют 2-нитропроизводные с удовлетворительными выходами [29]. Альтернативный метод введения электрофила в алкоксипиридины связан с использованием литийорганических соединений. Алкоксигруппа облегчает *орто*-металлирование. Например, действие бутиллития на 3-этоксипиридин приводит к литийпроизводному 18, способному к взаимодействию с различными электрофилами (рис. 5.14) [30—32].

5.2.7. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

Реакционная способность пиридина и его производных в реакциях нуклеофильного замещения существенно выше, чем реакционная способность соответствующих производных бензола (разд. 5.2.3). Особенно легко нуклеофильное замещение протекает по положениям 2 и 4, причем наиболее вероятный в этом случае механизм — присоединение с последующим отщеплением (AЕ). Это подтверждается результатами сравнительного изучения замещения атома хлора метоксигруппой в различных хлоропроизводных пиридина и нитробензола. Данные табл. 5.3 показывают, что хлор во всех трех положениях пиридинового кольца более подвижен, чем в хлорбензоле. Порядок уменьшения реакционной способности хлоропиридинов следующий: 4 > 2 > 3. Такой же порядок изменения реакционной способности наблюдается у хлорнитробензолов, что подтверждает правомерность сравнения пиридина с нитробензолом. Реакционная способность солей пиридиния еще выше, чем у соответствующих пиридинов, так как заряженный атом азота — более сильный акцептор. Но даже в случае катиона пиридиния активность положения 3 остается наименьшей.

Галогены в положениях 2 и 4 пиридинового кольца могут быть замещены при действии сильных нуклеофилов (гидразина, тиолат-аниона, стабилизированных карбанионов). Активирующие группы в подходящих положениях существенно облегчают нуклеофильное замещение. Например, фактор скорости нуклеофильного замещения в

Преимущественное образование 2-аминопиридина связано с наибольшей электрофильностью положения 2 (что служит контролирующим фактором при образовании раннего переходного состояния), а также с возможностью координации натрия по атому азота. Аминирование 3- и 4-метилпиридинов также приводит к 2-аминопроизводным, а 2-метилпиридина — к 6-аминопроизводному. Лишь в том случае, когда положения 2 и 6 заняты, аминогруппа вступает в положение 4, но выход соответствующего 4-аминопиридина крайне низок.

Аналогичный процесс нуклеофильного замещения атома водорода связан с превращением пиридинов в пиридоны-2. Реакция протекает с низким выходом при пропускании паров пиридина над расплавленным КОН при 300 °С. Аналогичная реакция с хинолином и изохинолином (разд. 5.3.6) находит практическое применение.

При действии на пиридин литийорганических соединений водород замещается на алкильную или арильную группы. Замещение происходит преимущественно в положениях 2 и 6 (рис. 5.16). σ -Комплексы 23, промежуточно образующиеся при взаимодействии пиридина с фениллитием и *трет*-бутиллитием, были выделены и охарактеризованы [39, 40]. N-Литий-1,2-дигидропиридины 23 при нагревании превращаются в 2-алкил- или 2-арилпиридины, которые могут в дальнейшем алкилироваться или арилироваться по положению 6 избытком литийорганического реагента. Другое направление синтетического использования соединений 23 связано с их способностью реагировать с электрофилами по положению 5 (обзор см. [41]). Таким образом, комбинация нуклеофильного и электрофильного замещения позволяет получать 2,5-дизамещенные пиридины в результате «one pot» синтеза.

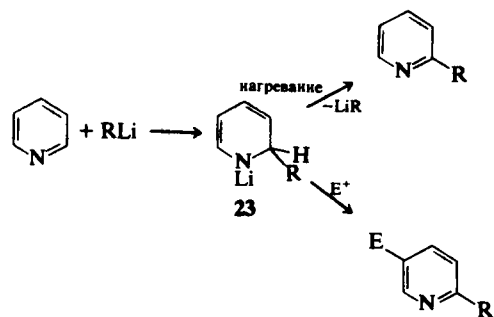
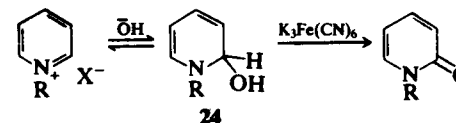


Рис. 5.16. Присоединение литийорганических соединений к пиридину и превращения σ -аддуктов.

Соли N-алкилпиридиния активнее по отношению к нуклеофильным агентам, чем сами пиридины, и реагируют даже с менее сильными нуклеофилами. В водных растворах оснований устанавливается равновесие между катионом пиридиния и ковалентным аддуктом 24. Это «псевдооснование» (обзор см. [42]) может быть окислено феррицианидом калия до N-замещенных пиридонов-2 (обзор см. [43]).



Другой метод, в результате которого интермедиаты могут быть превращены в устойчивые продукты, состоит в отщеплении уходящей группы, связанной с атомом азота. Например, взаимодействие N-оксида пиридина с уксусным ангидридом приводит к 2-ацетоксипиридину. Возможный механизм превращения представлен на рис. 5.17, а: при нуклеофильном присоединении ацетат-иона к 1-ацетоксипиридиниевой соли образуется интермедиат, способный ароматизоваться при элиминировании молекулы уксусной кислоты. На рис. 5.17, б приведен пример аналогичного процесса, в котором уходящая группа при атоме азота вносит пространственные препятствия атаке нуклеофила по положению 2, в результате чего реакции с реактивами Гриньяра, енолятами, тиолами и другими «жесткими» нуклеофилами протекают по положению 4 [44].

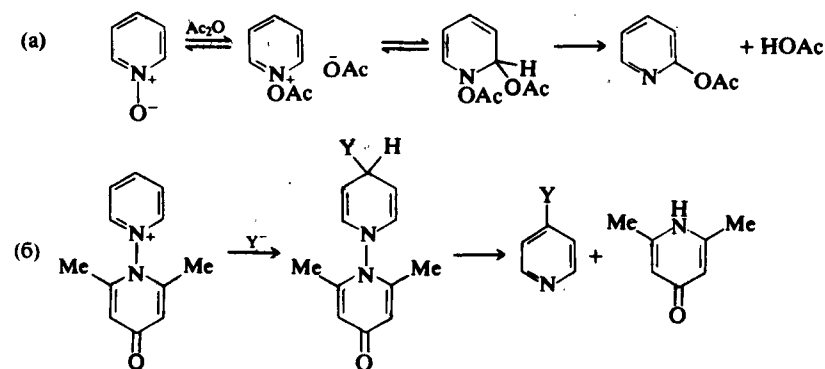


Рис. 5.17. Реакции пиридиниевых солей с нуклеофильными агентами.

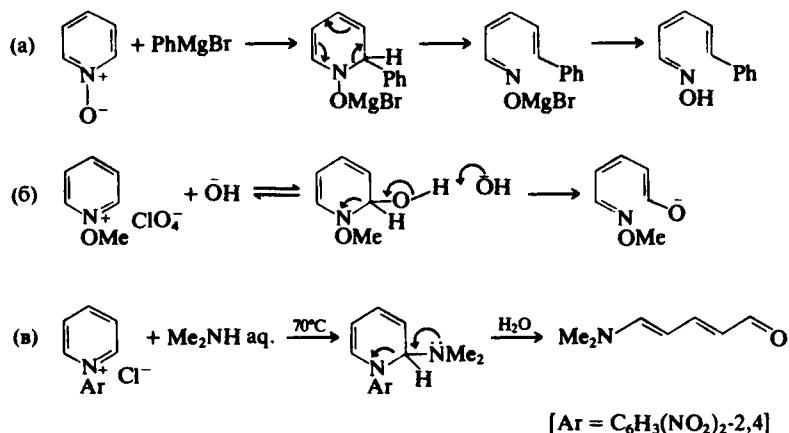


Рис. 5.18. Раскрытие цикла пиридиневых производных под действием нуклеофилов.

В некоторых случаях действие нуклеофилов на N-оксид пиридина и соли пиридиния приводит к раскрытию гетероцикла (примеры см. рис. 5.18). Так, например, первоначальное присоединение фенилмагнибромиды к N-оксиду пиридина влечет за собой образование ациклического оксима (рис. 5.18, а). Подобное расщепление молекулы пиридина протекает, по-видимому, как электроциклический процесс [45]. Аналогичный результат достигается при щелочном гидролизе N-метоксипиридиниевого катиона (рис. 5.18, б). В том случае, когда заместитель при атоме азота способен стабилизировать анион, вероятность раскрытия пиридиниевого цикла при нуклеофильной атаке увеличивается. Так, катион N-(2,4-динитрофенил)пиридиния легко превращается в различные производные пентадиена под действием первичных и вторичных аминов, а также стабилизированных карбанионов (рис. 5.18, в) [46]. Подобные превращения не характерны для N-алкилпиридиниевых солей.

5.2.8. ДЕГИДРОПИРИДИНЫ [47, 48]

Как уже было отмечено выше, нуклеофильное замещение различных уходящих групп (H-, Hal-, SO₂Me-) в «активированных» положениях 2 и 4 протекает по механизму присоединения — элиминирования (AE). В том случае, когда уходящая группа занимает «неактивированное» положение 3, как в 3-галогенопиридинах, а нуклеофил обладает высокой основностью (например, KNH₂ в жидком аммиаке или *трет*-бутоксид калия), реализуется другой механизм — элиминирование с последующим присоединением (EA).

Поскольку атом галогена в положении 3 мало подвижен, более вероятен конкурентный процесс удаления протона из положения 4. Образовавшийся анион элиминирует галогенид-ион, что приводит к 3,4-дегидропиридину. При последующем присоединении нуклеофила (например, амид-аниона или аммиака) к тройной связи образуется смесь 3- и 4-аминопиридинов (35:65). Соотношение продукта прямого замещения и продукта *кине*-замещения не зависит от природы уходящей группы. В присутствии фурана 3,4-дегидропиридин образует циклоаддукт (рис. 5.19). Важно отметить, что образование 2,3-дегидропиридина не происходит, доказательством чего служит отсутствие среди продуктов замещения 2-аминопиридина*.

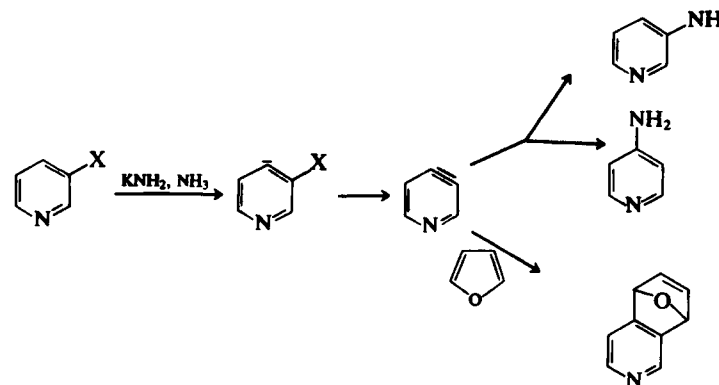


Рис. 5.19. Генерирование 3,4-дегидропиридина.

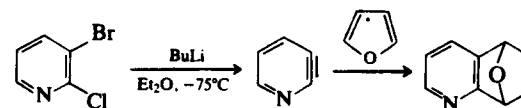


Рис. 5.20. Генерирование 2,3-дегидропиридина.

2,3-Дегидропиридин можно, однако, генерировать другими методами, используемыми для получения аринов. Например, действие бутиллития на 2-хлоро-3-бромпиридин в присутствии фурана приводит к циклоаддукту 2,3-дегидропиридина [49] (рис. 5.20).

* Казалось бы, что образование пиридил-2-аниона (предшественника 2,3-дегидропиридина) более выгодно, так как он в большей степени стабилизирован отрицательным индуктивным эффектом атома азота, чем 4-изомер. Расчеты по методу MO, однако, показывают, что стабильность пиридил-анионов изменяется в ряду 3 > 4 > 2. По-видимому, неподеленная пара электронов гетероатома дестабилизирует α-пиридиланионы (см. Adam W., Grimison A., Hoffmann R., J. Am. Chem. Soc., 1969, Vol. 91, p. 2590). — Прим. перев.

5.2.9. РАДИКАЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ (обзоры см. [50, 51])

Различные агенты радикальной природы могут реагировать с пиридином с замещением атома водорода. В большинстве случаев основным ограничением синтетического использования реакций радикального замещения связано с их малой селективностью. В отличие от этого реакции радикального замещения в пиридинах приводят преимущественно к образованию 2-производных. Селективность радикального процесса еще выше, если реакцию проводят в присутствии кислоты. Например, действие на пиридин пероксида бензоила в отсутствие кислоты приводит к смеси 2-, 3- и 4-фенилпиридинов (соотношение 54:32:14). Если же реакцию проводить в уксусной кислоте, то наблюдается увеличение доли 2-изомера [2-(3+4)= 82:18] [52]. Высокая селективность также наблюдается при действии нуклеофильных радикалов на производные пиридина с электроакцепторными заместителями. Так, радикальное замещение в 4-цианопиридине протекает селективно по положению 2 при взаимодействии с алкил- или ацил-радикалами в кислой среде (рис. 5.21).

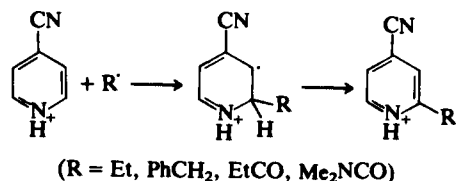


Рис. 5.21. Селективное гомолитическое замещение в 4-цианопиридинах.

Фотохимическое галогенирование пиридина приводит к 2-галогенопиридинам с высоким выходом. Избирательность 2-замещения согласуется, по-видимому, с радикальным механизмом.

5.2.10. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПИРИДИНОВ И КАТИОНОВ ПИРИДИНИЯ. ДИГИДРОПИРИДИНЫ [53—56]

Взаимодействие пиридинов и катионов пиридиния с восстанавливающими агентами, например с комплексными гидридами, можно рассматривать как нуклеофильное присоединение. Поэтому соединения пиридинового ряда легче подвергаются восстановлению, чем

* Обзор реакций электрохимического восстановления см. работу [55], восстановление с помощью комплексных гидридов описано в обзоре [56].

производные бензола. Восстановление простых производных пиридина, однако, протекает весьма неселективно. Продукты первоначального восстановления обычно нестабильны и способны к изомеризации или к легко протекающему дальнейшему восстановлению. Например, взаимодействие незамещенного пиридина с алюмогидридом лития приводит к образованию комплекса, в котором содержатся 1,2- и 1,4-дигидропиридины. Выделение дигидропиридина из реакционной смеси в этом случае невозможно. Боргидрид натрия не восстанавливает незамещенный пиридин, но легко реагирует с производными пиридина, содержащими электроакцепторные группы, а также с солями пиридиния. Восстановление пиридина боргидридом натрия в присутствии этилхлороформата при определенных условиях приводит исключительно к образованию 1,2-дигидропиридина **25** (рис. 5.22) [57], который находит широкое синтетическое применение. Например, электрофильное замещение протекает селективно по положению 5 [41] (аналогичный процесс замещения в дигидропиридине **23** показан на рис. 5.16). Рис. 5.22 демонстрирует пример электрофильного формилирования [58]. Использование диеновой системы 1,2-дигидропиридина **25** в реакции Дильса—Альдера обеспечивает синтетический подход к некоторым алкалоидам и другим природным соединениям. Например, аддукт **26** используется при синтезе аминсахаров [59] (рис. 5.22).

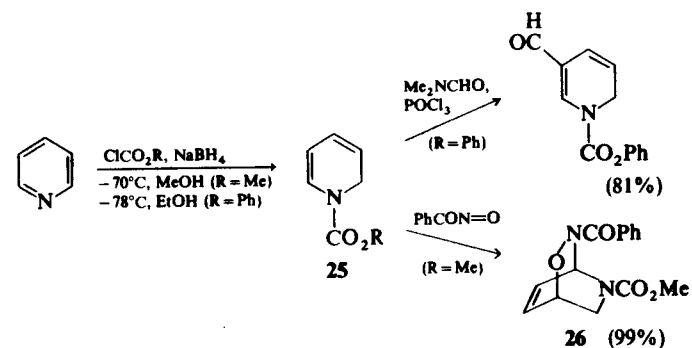


Рис. 5.22. Получение и реакции эфира 1,2-дигидропиридин-1-карбоновой кислоты.

Восстановление пиридинов по Бёрчу протекает достаточно легко. В зависимости от условий проведения реакции и заместителей в пиридиновом кольце могут образовываться различные продукты восстановления. Образующийся на первой стадии в результате од-

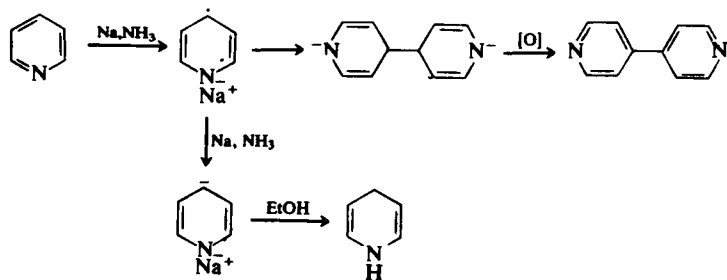


Рис. 5.23. Восстановление пиридина по Бёрчу.

нозлектронного процесса анион-радикал способен к димеризации. В том случае, когда заместитель в положении 4 отсутствует, димер окисляется в 4,4-бипиридил. Последующее восстановление анион-радикала приводит к аниону, из которого в присутствии источника протонов (этанола) образуется 1,4-дигидропиридин (рис. 5.23).

1,4-Дигидро-2-метилпиридин, образующийся при восстановлении 2-метилпиридина по Бёрчу, может легко рециклизоваться под действием щелочи в циклогексенон. Таким образом, 1,4-дигидро-2-метилпиридиновый остаток можно рассматривать как эквивалент циклогексенонового при многостадийных синтезах различных сложных молекул, например стероидов. Устойчивый на протяжении многих стадий 1,4-дигидро-2-метилпиридиновый фрагмент на заключительном этапе превращается в циклогексеноновый, как показано на рис. 5.24.

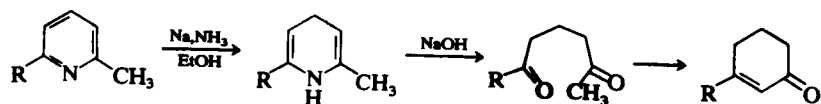


Рис. 5.24. Синтез циклогексенонов восстановлением 2-метилпиридинов по Бёрчу.

Некоторые синтезированные 1,4-дигидропиридины используются как аналоги NADH, восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида 1. NADH действует в биологических системах как восстанавливающий агент на карбонильные группы и сопряженные олефины. В целом процесс восстановления заключается в переносе гидрид-иона (или протона и двух электронов) к акцептору (рис. 5.25). 1,4-Дигидропиридины часто используют для восстановления карбонильных групп, ионы Zn^{2+} и Mg^{2+} катализируют процесс восстановления.

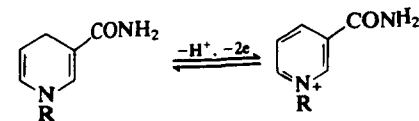


Рис. 5.25. NADH как восстанавливающий агент.

5.2.11. ФОТОХИМИЧЕСКАЯ ИЗОМЕРИЗАЦИЯ (обзор см. [60])

При облучении 1,2-дигидропиридинов наблюдается дисротаторная электроциклизация, приводящая к стабильному азабициклогексену (рис. 5.26, а). Подобный тип циклизации происходит и при облучении пиридинов, однако образующиеся азабициклогексадиены («дьюаровские» пиридины) в большинстве случаев чрезвычайно нестабильны (период полураспада 2,5 мин при 25 °С). Восстановление азабициклогексадиенов в момент образования боргидридом натрия в стабильный азабициклогексен позволяет доказать их существование (рис. 5.26, б). Для простых производных пиридина валентный изомер всегда образуется в результате замыкания связи С-2 — С-5. Альтернативный путь замыкания (1,4) обнаружен при облучении пентакис(пентафторэтил)пиридина, валентный изомер которого стабилен при комнатной температуре (рис. 5.26, в).

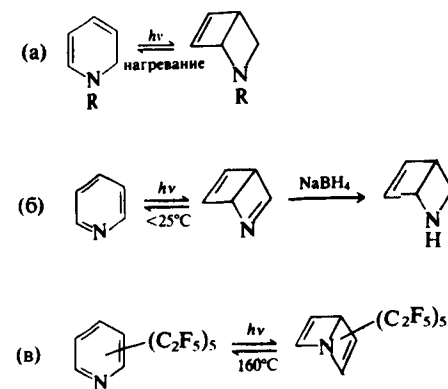


Рис. 5.26. Фотоизомеризация 1,2-дигидропиридинов и пиридинов.

5.2.12. N-ОКСИДЫ ПИРИДИНОВ, N-ИМИДЫ И N-ИЛИДЫ ПИРИДИНИЯ

Некоторые свойства N-оксидов пиридинов уже были описаны в предыдущих разделах. Пиридин, подобно третичным аминам, способен образовывать цвиттер-ионные имиды 27 и илиды 28 (обзоры

см. [61—63]). В том случае, когда группы R^1 и R^2 электроноакцепторные и способны делокализовать отрицательный заряд, имиды и илиды пиридиния достаточно стабильны и могут быть выделены. Эти соединения получают действием оснований на N-амино- и N-алкилпиридиниевые соли (рис. 5.27). Кроме того, N-имиды и N-илиды пиридиния образуются при действии азидов и диазосоединений на пиридины с электроноакцепторными группами ($R^1, R^2 = \text{COR}, \text{SO}_2\text{R}$ и т.д.).

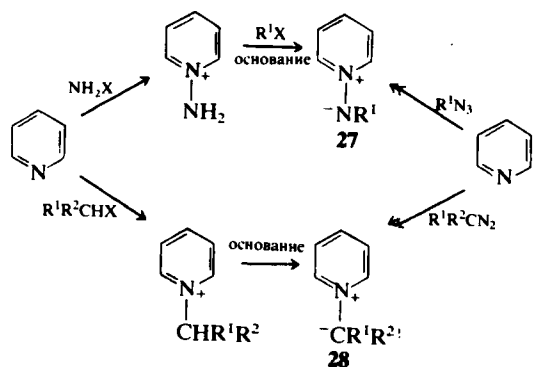


Рис. 5.27. Образование N-имидов и N-илидов пиридиния.

N-Оксиды пиридина, N-имиды и N-илиды пиридиния вступают в реакции циклоприсоединения, характерные для 1,3-дипольных систем. Циклоприсоединение протекает с участием атома С-2 пиридинового кольца и экзоциклического атома. Примеры реакций такого типа с некоторыми активными дипольяфилами приведены на рис. 5.28. Взаимодействие N-оксида пиридина с фенилизотиоцианатом при 110 °С приводит к нестабильному промежуточному циклоаддукту, который впоследствии превращается в 2-фениламинопиридин (рис. 5.28, а) [64]. Аддукт N-этоксикарбонилимидов пиридиния и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты в некоторых случаях может быть выделен, но обычно легко превращается в пироло[1,5-а]пиридин [65] (рис. 5.28, б). Пример взаимодействия илида пиридиния с акрилонитрилом, приводящего к образованию стабильного аддукта, показан на рис. 5.28, в [66].

Фотолиз цвиттер-ионных соединений пиридинового ряда может приводить либо к отщеплению экзоциклической группы, либо к продукту перегруппировки (обзор см. [67]). Так, облучение имида 29

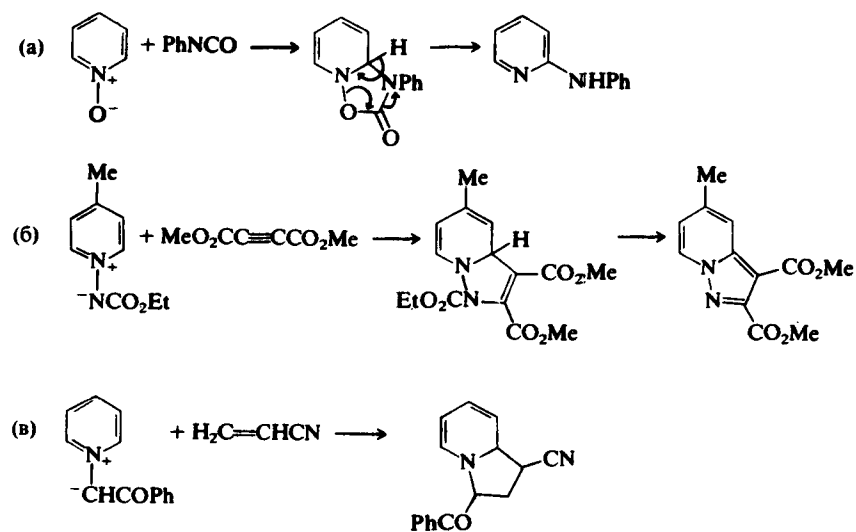


Рис. 5.28. Реакции циклоприсоединения.

в ацетоне приводит с высоким выходом к диазепину 30 (рис. 5.29, а). Фотохимические превращения подобного типа обнаружены также для N-оксидов и N-имидов ряда других азотсодержащих гетероциклов. Первая стадия рассматриваемой фотохимической перегруппировки заключается в образовании трехчленного цикла (эта

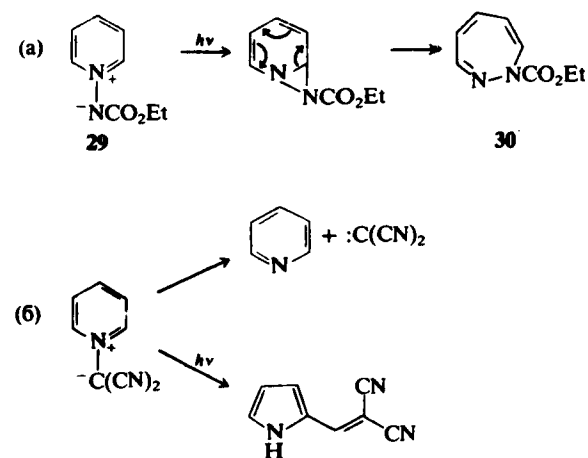


Рис. 5.29. Фотохимические реакции.

общая для 1,3-диполей реакция описана в гл. 4, разд. 4.28). На рис. 5.29, б показаны два возможных пути превращения иллада пиридина при облучении.

Подобные процессы наблюдаются также при облучении N-оксидов пиридинов, однако продукты фотохимического превращения этих соединений образуются с низкими выходами.

5.2.13. ГИДРОКСИ- И АМИНОПИРИДИНЫ

Таутомерия 2- и 4-гидрокси- и 2- и 4-аминопиридинов обсуждалась в гл. 2, разд. 2.5. В растворах 2- и 4-гидроксипиридинов преобладает кето-форма. Пиридон-2 представляет собой водорастворимое твердое вещество с т. пл. 107 °С. Алкилирование пиридона-2 метилиодидом приводит к 1-метилпиридону-2. 2-Метоксипиридин получают из пиридона-2 через 2-хлоропиридин по схеме, приведенной на рис. 5.30. Взаимодействие пентахлорида фосфора с пиридоном-2 протекает аналогично реакциям с амидами и приводит в конечном итоге к 2-хлоропиридину.

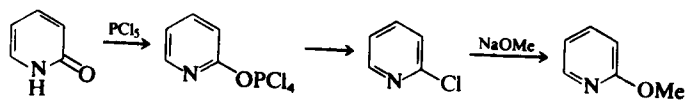


Рис. 5.30. Синтез 2-метоксипиридина из пиридона-2.

N-Метилпиридон-2 проявляет некоторые свойства сопряженных диенов. Это соединение образует аддукты Дильса—Альдера с малеиновым ангидридом, а также (с низкими выходами) с метилакрилатом и акрилонитрилом [68].

3-Гидроксипиридин не способен образовывать пиридоновую форму, однако в растворе существует преимущественно в виде цвиттер-иона 31. 3-Гидроксипиридин и его 1-производные довольно легко вступают в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (обзор см. [69]). Так, взаимодействие 3-гидроксипиридина с акрилонитрилом при нагревании приводит с высоким выходом к смеси эндо- и экзо-аддуктов 32. Циклоприсоединение протекает с участием атомов С-2 и С-6 пиридинового кольца и сопровождается последующим алкилированием атома азота избытком непредельного соединения (рис. 5.31).

Основность аминопиридинов в значительной степени зависит от положения аминогруппы (табл. 5.2). Для всех изомеров аминопиридинов при протонировании образуются ионы аминопиридиния.

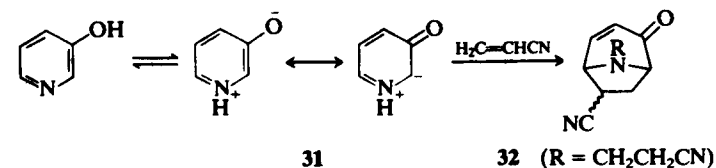
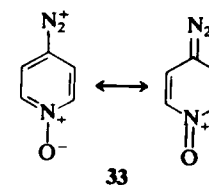


Рис. 5.31. 3-Гидроксипиридин как 1,3-диполь.

3-Аминопиридин обладает наименьшей основностью среди прочих изомеров. По химическим свойствам 3-изомер в большей степени напоминает «ароматический» амин. Диазотирование 3-аминопиридина проводят обычным способом, а для образующегося диазосоединения характерны привычные превращения. 2- и 4-Пиридиндиазониевые соли активированы кольцевым атомом азота и нестабильны. При диазотировании 2- и 4-аминопиридинов в водных растворах кислот образующиеся соли диазония превращаются в соответствующие пиридоны. При проведении диазотирования в концентрированной соляной кислоте удается получить хлоропроизводные пиридинов. Соли диазония, полученные из N-оксидов пиридинов, более устойчивы. Стабилизирующее влияние атома кислорода продемонстрировано на примере катиона 33.



5.2.14. АЛКИЛ- И АЛКЕНИЛПИРИДИНЫ

Как обсуждалось в разд. 5.2.3, алкильные группы в положениях 2 и 4 пиридинов и катионов пиридиния под влиянием кольцевого атома азота приобретают заметную СН-кислотность. Это обеспечивает возможность введения различных функциональных групп в алкилпиридины. 2- и 4-Метилпиридины вступают в реакции алкилирования, ацилирования, конденсации альдольного типа и сопряженного присоединения. Конденсации альдольного типа обычно проводят в присутствии уксусного ангидрида или кислот Льюиса (например, $ZnCl_2$). В этом случае кислотность алкильных групп увеличивается за счет координации по атому азота. Примеры реакций

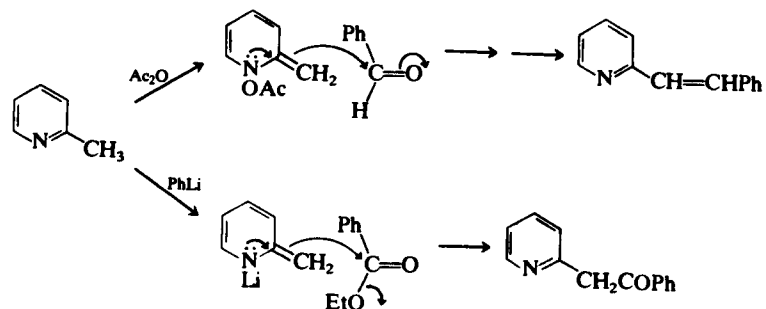
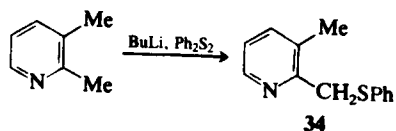


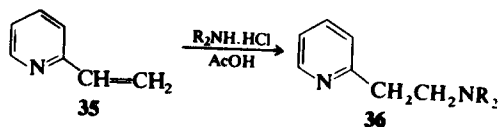
Рис. 5.32. Функционализация метильной группы 2-метилпиридина.

ацилирования и конденсации 2-метилпиридина, которые проходят с хорошими выходами, приведены на рис. 5.32.

3-Метилпиридин обладает малой СН-кислотностью и, в отличие от 2-изомера, не вступает в реакции конденсации. Анион 3-метилпиридина, однако, можно генерировать действием сильного основания (амидом натрия в жидком аммиаке) и затем ввести в реакцию алкилирования. Различие в кислотности алкильных групп в положениях 2 и 3 позволяет селективно функционализировать 2-метильную группу. Так, при последовательном действии на 2,3-диметилпиридин бутиллитием и дифенилсульфидом образуется сульфид 34 с высоким выходом. Метильная группа в положении 3 при этом не затрагивается [70].

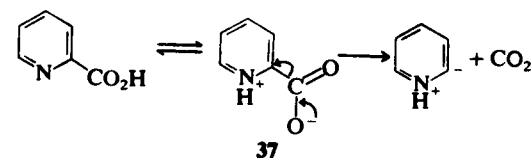


Влияние атома азота сказывается также и на алкенильных группах в положениях 2 и 4 пиридинового ядра, в результате чего возможно нуклеофильное присоединение по двойной связи. Например, реакция 2-винилпиридина 35 со вторичными аминами приводит к продукту нуклеофильного присоединения 36. Аналогичные превращения характерны и для 4-винилпиридина.



5.2.15. ПИРИДИНКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Пиридин-2-, пиридин-3- и пиридин-4-карбонные кислоты часто называют в литературе пиколиновой, никотиновой и изоникотиновой кислотами соответственно. Все пиридинкарбонные кислоты слабее бензойной кислоты и существуют в виде цвиттер-ионов, таких, как 37 (сравни с водородным обменом, рассмотренным в разд. 5.2.6). Эти кислоты достаточно легко подвергаются термическому декарбоксилированию. Легкость декарбоксилирования изменяется в ряду 2 > 4 > 3. Декарбоксилирование, вероятно, протекает в цвиттерионной таутомерной форме. Этерификация пиридинкарбонных кислот спиртами идет в кислой среде обычным путем. Алкилирование анионов пиридинкарбонных кислот приводит к карбоксилатам N-алкилпиридиния.



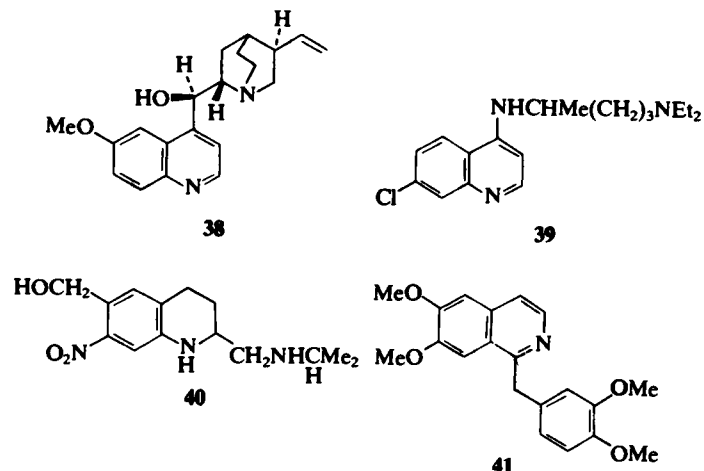
5.3. ХИНОЛИНЫ И ИЗОХИНОЛИНЫ (обзоры см. [71, 72])

5.3.1. ВВЕДЕНИЕ

Хинолин и изохинолин – гетероциклические соединения, в которых бензольное кольцо аннелировано с пиридиновым через атомы углерода. Оба соединения первоначально были выделены из каменноугольной смолы. Хинолиновая и изохинолиновая циклические системы широко распространены в природе. Алкалоид хинин (38), традиционно использующийся в качестве противомаларийного средства, также обладает тонизирующим эффектом. Хинолиновый скелет в течение длительного времени служил основой для поиска синтетических противомаларийных препаратов. Один из таких препаратов – хлорохин (39). Цианиновые красители (разд. 5.3.11) также составляют значительную долю в коммерческой продукции на основе хинолинового сырья. Тетрагидропроизводное оксаминхин (40) используется для борьбы с шистосомой (*Schistosoma mansoni*), которая служит основной причиной заболеваний в тропических регионах. Опиный алкалоид папаверин (41) обладает способностью

расслаблять гладкую мускулатуру и расширять сосуды. Существует также несколько других семейств изохинолиновых алкалоидов, которые широко распространены в растениях, произрастающих в Великобритании; предшественником всех этих соединений в природе служит тирозин.

Хинолины — стабильная жидкость, т. кип. 237 °С, часто используется в лаборатории в качестве высококипящего основного растворителя. Изохинолины — соединение с т. пл. 26,5 °С и т. кип. 243 °С. Величины энергий резонанса и УФ-спектры хинолина и изохинолина приведены в гл. 2.



5.3.2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ХИНОЛИНОВ

Существует много различных синтетических подходов к построению хинолинового ядра. В классических методах в качестве исходных соединений используются производные беизола, а пиридиновое ядро образуется в результате реакций циклизации. Некоторые же современные методы основаны на использовании производных пиридина в качестве исходных соединений. Наиболее важный путь конструирования хинолиновой системы включает циклизацию заместителя беизольного кольца по свободному орто-положению. Подобный процесс используется в синтезах хинолинов по Краупу, Дебьеру—Миллеру и Комба.

Синтез хинолина по Краупу проводят при нагревании анилина с глицерином и серной кислотой в качестве дегидратирующего аген-

та и кислотного катализатора. Окислителем образующейся дигидроструктуры служит нитросоединение, соответствующее исходному аминю. Для снижения экзотермичности реакции обычно добавляют сульфат железа (II). Первоначально, по-видимому, протекает катализируемая серной кислотой дегидратация глицерина, приводящая к образованию акролеина. Вторая стадия — сопряженное присоединение анилина к α , β -ненасыщенному карбонильному соединению. Образующийся интермедиат затем циклизуется, окисляется и дегидратируется; ряд этих процессов приводит к хинолину (рис. 5.33). Возможна и другая последовательность стадий.

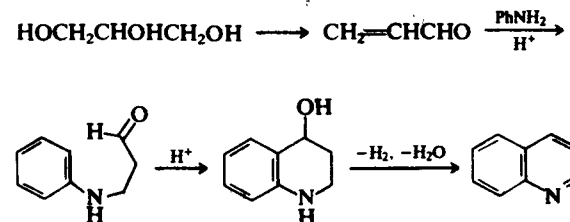


Рис. 5.33. Синтез хинолина по Краупу.

Близкий к синтезу Краупа синтез Дебьера—Миллера использует вместо глицерина α , β -ненасыщенные альдегиды и кетоны. Это существенно расширяет возможности метода при синтезе различных производных хинолина, содержащих заместители в пиридиновом кольце. В качестве конденсирующего агента используется соляная кислота или хлорид цинка. Синтез хинолина по Дебьеру—Миллеру также включает стадию окисления дигидрохинолина. Роль окислителя в этом случае выполняет основание Шиффа, присутствующее в реакционной смеси. При введении в реакцию с анилином непредельного альдегида с заместителем в β -положении, например кротонного альдегида, образуется 2-замещенный хинолин. Образование 4-производного при этом не наблюдается (рис. 5.34, а). Это согласуется с предположением, что первоначально протекает сопряженное присоединение амина к α , β -ненасыщенному карбонильному соединению (аналогично синтезу Краупа, рис. 5.33). Однако, как было показано, при нагревании основания Шиффа анилина и коричного альдегида в кислой среде в отсутствие воды образуется исключительно 2-фенилхинолин. Основываясь на этом факте, можно предложить альтернативный механизм для синтезов Дебьера—Миллера и Краупа. Согласно этому механизму, шиффовы основания представляют собой ключевые интермедиаты

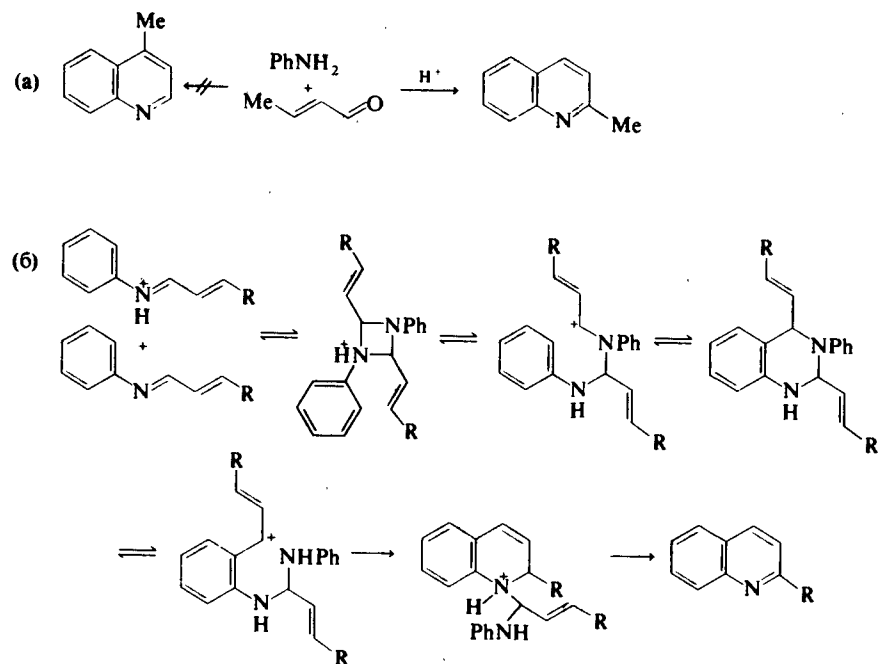


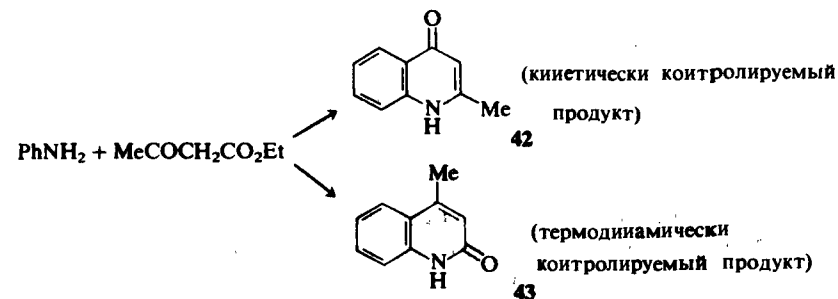
Рис. 5.34. Синтез 2-метилхинолина по Дёбнеру—Миллеру (а) и возможный альтернативный механизм синтезов Краупа и Дёбиера—Миллера (б).

процесса. Хинолиновое ядро образуется в результате конденсации двух молекул основания Шиффа через промежуточное образование иона 1,3-диазетиния (рис. 5.34, б) [73].

Синтез хинолинов по Комба (см. гл. 4, табл. 4.4, пример 5) основан на взаимодействии анилина с 1,3-дикетонами в кислой среде. Образующееся основание Шиффа циклизуется и затем окисляется до 2,4-дизамещенного хинолина.

При использовании β-кетозэфиров вместо 1,3-дикетонов возможно образование двух изомерных хинолинов. Например, взаимодействие анилина с ацетоуксусным эфиром может приводить к 2-метилхинолону-4 (42) или 4-метилхинолону-2 (43). При комнатной температуре анилин конденсируется по более реакционноспособной кетонной группе β-кетозэфиров (кинетически контролируемый процесс). Последующее нагревание сопровождается циклизацией и приводит к хинолону-4. Взаимодействие анилина с ацетоуксусным

эфиром при повышенной температуре (110—140 °С) приводит к образованию анилада ацетоуксусной кислоты (термодинамически контролируемый процесс), циклизация которого приводит к хинолону-2.



Оснoвной недостаток всех рассмотренных выше методов синтеза хинолинов связан с возможностью образования смеси изомерных хинолинов при использовании в качестве исходных соединений *meta*-замещенных анилинов. В некоторых случаях происходит преимущественное образование одного из изомеров. Так, использование 3-метоксианилина в синтезе Краупа приводит главным образом к 7-метоксихинолину. Применение ди-*орто*-замещенных анилинов позволяет избежать образования смеси изомеров.

Производные хинолина также могут быть получены при конденсации *o*-аминобензальдегида или *o*-аминоацетофенона с карбонильными соединениями, содержащими α-метиленовую группу (синтез Фридлендера). Конденсацию обычно проводят в присутствии основания. Ограничения метода связаны с малой синтетической доступностью *o*-аминокарбонильных производных бензола. Возможно использование *o*-нитрокарбонильных соединений, более активных в реакциях конденсации. Образование гетероциклической системы происходит при замыкании цикла по атому азота после восстановления нитрогруппы*. Эту модификацию синтеза Фридлендера можно проиллюстрировать на примере образования 2,3-дизамещенных хинолинов (рис. 5.35).

* Недостаток классического варианта синтеза Фридлендера связан с возможностью самоконденсации *o*-аминокарбонильных соединений. Такой побочный процесс исключен при использовании *o*-нитрокарбонильных соединений. — Прим. перев.

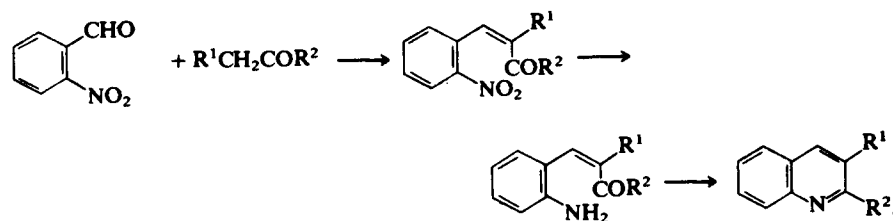


Рис. 5.35. Модифицированный синтез Фридлиндера.

5.3.3. СИНТЕЗ ИЗОХИНОЛИНОВОГО ЯДРА (обзор см. [74])

Биосинтез изохинолиновой системы осуществляется на основе тирозина и включает внутримолекулярную циклизацию по *орто*-положению ароматического ядра. Большинство классических лабораторных методов основано на том же подходе к формированию гетероциклической системы изохинолинов. Обычно в качестве исходных соединений используют различные производные β -фенилэтиламина.

Синтез Бишлера—Напиральского заключается в образовании 1-замещенных 3,4-дигидроизохинолинов при замыкании цикла в *N*-(β -этилфенил)амидах (продуктах ацилирования β -фенилэтиламина) под действием фосфорилхлорида, пентоксида фосфора или других кислот Льюиса. Дегидрирование в изохинолины происходит при нагревании 3,4-дигидропроизводных с палладием на угле. Ниже приведен пример синтеза алкалоида папаверина (41) по Бишлеру—Напиральскому (рис. 5.36).

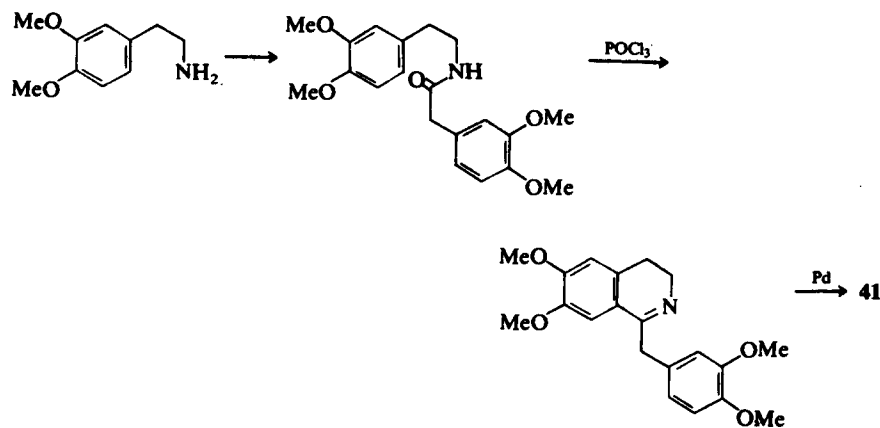
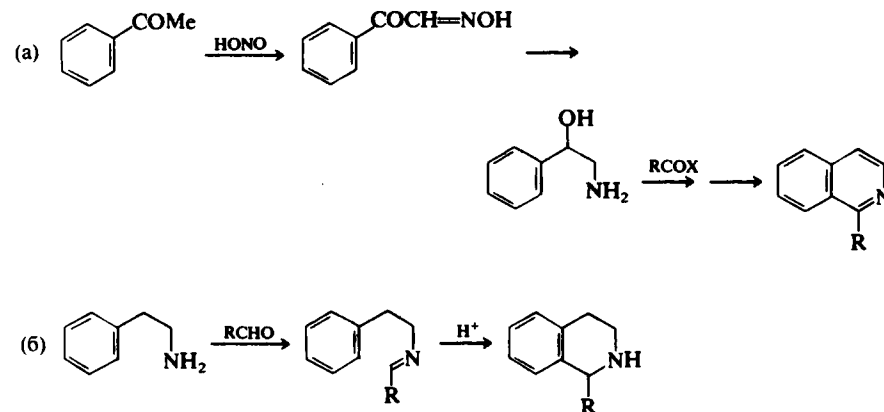


Рис. 5.36. Синтез папаверина по Бишлеру—Напиральскому.

В синтезе *Пикте—Гамса* используют β -фенилэтиламин с гидроксильной группой в боковой цепи. Применение в качестве исходных таких соединений позволяет избежать дополнительной стадии дегидрирования (рис. 5.37, *а*). При синтезе изохинолинов по *Пикте—Шпенглеру* интермедиатом служит имин, образующийся при конденсации β -фенилэтиламина с альдегидом. Последующее замыкание цикла в результате реакции Манниха протекает в кислой среде и приводит к тетрагидроизохинолинам (рис. 5.37, *б*). Электронодонорные группы в ароматическом кольце имина обычно активируют процесс. Конденсация β -фенилэтиламина с формальдегидом обеспечивает синтетический подход к незамещенным по положению 1 тетрагидроизохинолинам. Механизм стадии циклизации имина в кислой среде (*эндо-триг*-реакция) приведен в гл. 4, рис. 4.11.

Рис. 5.37. Синтез изохинолинов по Пикте—Гамсу (*а*) и Пикте—Шпенглеру (*б*).

При синтезе изохинолинов по *Померанцу—Фричу* в ключевой стадии образования гетероциклической системы происходит замыкание связи между атомами С-4 и С-4а. Процесс циклизации можно рассматривать как внутримолекулярное электрофильное замещение в бензольном кольце, поэтому электронодонорные заместители облегчают образование цикла (рис. 5.38, *а*). Конденсация бензальдегида с диэтилацеталем аминокетальдегида приводит к основанию Шиффа, которое под действием серной кислоты циклизуется в изохинолин. Выходы изохинолинов существенно зависят от концентрации серной кислоты. Восстановление альдимины с последующей циклизацией приводит к тетрагидроизохинолинам с высокими выходами (рис. 5.38, *б*). Так как для ароматических кетонов образова-

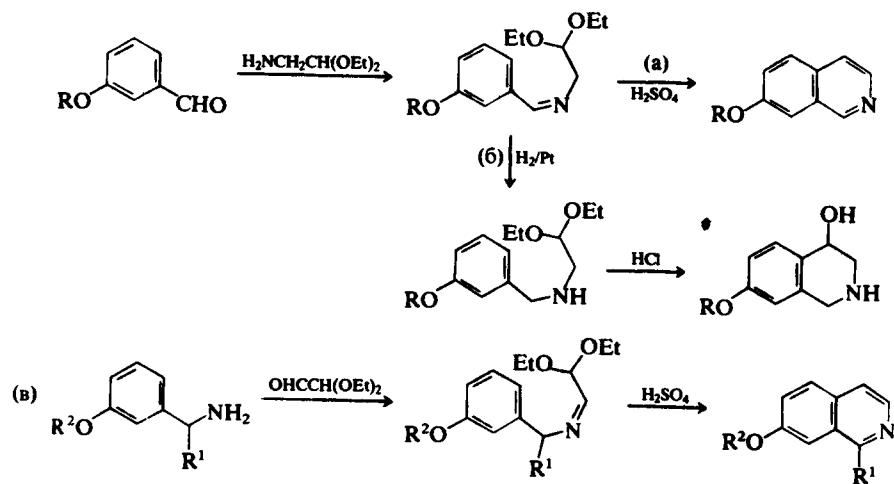


Рис. 5.38. Синтез Померанца—Фрича и родственные методы.

ние оснований Шиффа затруднено, метод Померанца—Фрича непригоден для синтеза изохинолинов с заместителем в положении 1. Конденсация безиламинов с полуацеталем глиоксала приводит к изомерным основаниям Шиффа. Циклизация последних позволяет получать 1-замещенные изохинолины (рис. 5.38, в).

5.3.4. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ХИМИИ ХИНОЛИНОВ И ИЗОХИНОЛИНОВ

Большинство реакций, характерных для хинолинов и изохинолинов, аналогичны реакциям пиридинов. Так же как пиридин, хинолин и изохинолин координируют различные электрофилы по атому азота, протонируются органическими и неорганическими кислотами с образованием кристаллических солей (для хинолина $pK_a = 4,94$, для изохинолина $pK_a = 5,40$). Взаимодействие этих азотсодержащих гетероциклов с трифторидом бора, серным ангидридом и другими кислотами Льюиса сопровождается образованием комплексных соединений. Алкилирование хинолина и изохинолина приводит к четвертичным солям. Атом азота избирательно активировывает циклическую систему к атаке нуклеофилов. Так, реакции хинолина с нуклеофилами одинаково легко протекают по положениям 2 и 4. В молекуле изохинолина наиболее предпочтительна атака нуклеофильной частицы по положению 1, что приводит к более стабильному анионному интермедиату. При присоединении нуклеофила по

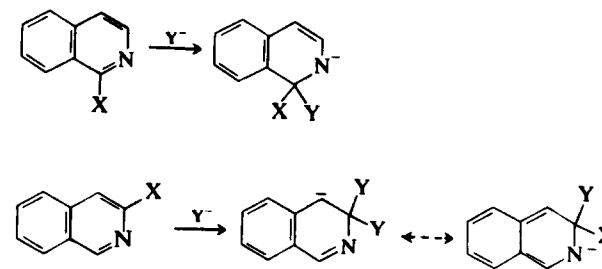


Рис. 5.39. Интермедиаты при нуклеофильном замещении в изохинолине.

положению 3 делокализация отрицательного заряда с участием атома азота невозможна без нарушения π -электронной ароматической системы бензольного кольца (рис. 5.39).

Алкил-, amino- и гидроксипроизводные с заместителями в положениях 2 и 4 хинолина и в положении 1 изохинолина проявляют те же свойства, что и соответствующие пиридины (таутомерия, СН-кислотность и замещение).

Электрофильное замещение в хинолине и изохинолине протекает гораздо легче, чем в молекуле пиридина. Это связано с тем, что атом азота (даже протонированный) оказывает существенно меньшее влияние на реакционную способность атомов углерода бензольного кольца, по сравнению с таковыми в пиридине (фактор парциальной скорости в реакции нитрования для катиона хинолина 10^{-7}). Реакции электрофильного замещения очень удобны для введения заместителей в бензольное кольцо хинолина и изохинолина. Как и в молекуле нафталина, электрофильная атака кинетически предпочтительна по положениям 5 и 8. Возникающие при этом интермедиаты более эффективно резонансно стабилизированы по сравнению с катионами, образующимися при атаке по положениям 6 и 7.

Основное отличие пиридина от его бензоаналогов заключается в том, что для хинолина и изохинолина характерны реакции присоединения по кольцу, содержащему гетероатом. Первоначальная координация электрофила по атому азота часто влечет за собой присоединение нуклеофила по соседнему углеродному атому (рис. 5.40). Нуклеофильная атака бензоаналогов пиридина также часто приводит к продукту присоединения, а не замещения.

Интермедиаты реакции замещения в хинолине и изохинолине способны к присоединению электрофильной или нуклеофильной частицы, что ведет к резкому изменению характера процесса. Напри-

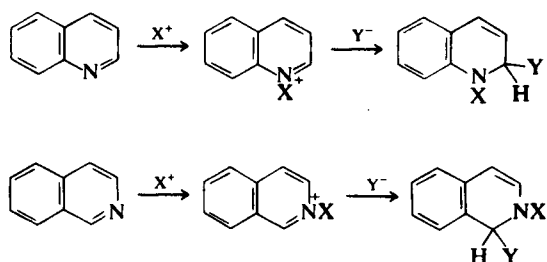


Рис. 5.40. Реакции присоединения, инициируемые электрофильной атакой.

мер, интермедиат, образующийся при нуклеофильной атаке по положению 1 изохинолина, представляет собой енамин и, следовательно, способен присоединять электрофильные реагенты по положению 4. Большая склонность бензоаналогов пиридина по сравнению с самим пиридином к реакциям присоединения находит аналогию при сравнении химических свойств нафталина и бензола. Связано это, по-видимому, с тем, что при образовании дигидропроизводных бициклических ароматических систем потеря в энергии резонансной стабилизации не столь существенна, как в случае образования дигидропроизводных моноциклических ароматических систем.

5.3.5. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

В сильноокислых средах реакции электрофильного замещения в хинолине и изохинолине преимущественно идут в положения 5 и 8. Примеры таких реакций приведены в табл. 5.4. В катионах хинолина и изохинолина замещение протекает по механизму присоединения—элиминирования. Существуют, однако, исключения, имеющие в некоторых случаях большое синтетическое значение. Например, при нитровании хинолина азотной кислотой в уксусном ангидриде образуется в основном 3-нитрохинолин, хотя и с небольшим выходом. Изохинолин в этих же условиях дает 4-нитроизохинолин с очень низким выходом. Нагревание гидрохлоридов хинолина и изохинолина с бромом в нитробензоле приводит к образованию 3-бромхинолина и 4-бромизохинолина соответственно [75].

Механизм бромирования хинолина в положение 3 представлен на рис. 5.41. Первоначально протекает обратимое присоединение по связи N-1 – C-2. Дальнейшее замещение идет в дигидропроизвод-

Таблица 5.4. Реакции электрофильного замещения в хинолинах и изохинолинах^a [71, 72]

| Электрофил | Реагенты и условия | Основной продукт реакции |
|--------------------------------|--|--------------------------|
| Хинолины | | |
| D ⁺ | 70%-ная D ₂ SO ₄ , 150 °C | 8- |
| NO ₂ ⁺ | H ₂ SO ₄ , HNO ₃ , 0 °C | 5- и 8- (1:1) |
| Br ⁺ | Br ₂ , AlCl ₃ , 80 °C | 5- ^b |
| SO ₃ H ⁺ | H ₂ SO ₄ , SO ₃ , 90 °C | 8- ^b |
| Изохинолины | | |
| D ⁺ | 90%-ная D ₂ SO ₄ , 180 °C | 5- |
| NO ₂ ⁺ | H ₂ SO ₄ , HNO ₃ , 0 °C | 5- и 8- (9:1) |
| Br ⁺ | Br ₂ , AlCl ₃ , 75 °C | 5- ^г |
| c196 | | |

^a Все реакции электрофильного замещения протекают в катионах хинолина и изохинолина.

^b Также образуется 8-бромхинолин. При избытке брома образуется 5,8-дибромхинолин (86%).

^в При температурах до 220 °C также образуется 5-сульфокислота. При температуре 300 °C 5- и 8-сульфокислоты перегруппировываются в 6-изомер.

^г Выход 78 %. Использование 2 молей брома приводит к 5,8-дибромпроизводному.

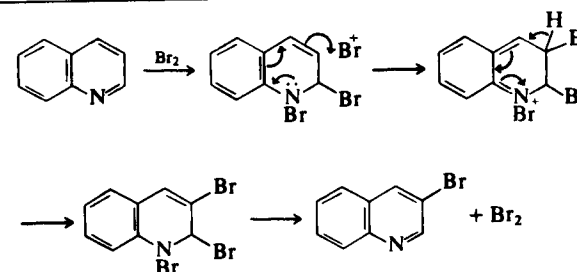


Рис. 5.41. Образование 3-бромхинолина.

ном хинолина. Последующее отщепление молекулы брома приводит к 3-бромхинолину.

Другой случай «аномального» электрофильного замещения можно продемонстрировать на примере образования хинолин-6-сульфокислоты при сульфировании хинолина при 300 °C. При более низкой температуре образуются 5- и 8-сульфокислоты, которые де-

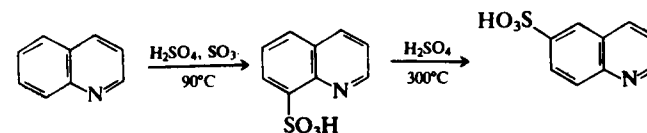


Рис. 5.42. Сульфирование хинолина.

стабилизированы *пери*-взаимодействием. Нагревание вызывает перегруппировку в термодинамически более устойчивый 6-изомер (рис. 5.42).

5.3.6. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

Замещение атома хлора в положениях 2 и 4 хинолина и в положении 1 изохинолина такими нуклеофилами, как алкоксиды, тиофеноксины и вторичные амины, протекает по механизму присоединения – элиминирования. На рис. 5.43 приведены примеры селективного замещения хлора при действии карбанионов. Нуклеофильное замещение атома хлора в положении 3 изохинолина требует более жестких условий.

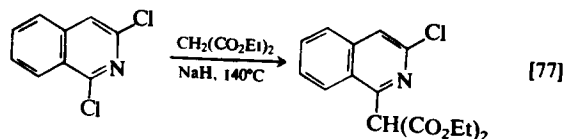
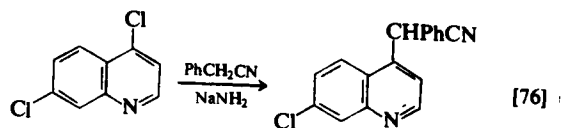


Рис. 5.43. Селективное нуклеофильное замещение атома хлора.

Замещение гидрид-иона при атаке нуклеофилом в хинолине и изохинолине протекает аналогично замещению в пиридине. Литий-органические соединения и реактивы Гриньяра алкилируют и арилируют хинолин по положению 2 и изохинолин по положению 1. Аминирование изохинолина по Чичибабину при нагревании с амидом натрия в диметиланилине или при действии амида калия в жидком аммиаке с высоким выходом приводит исключительно к 1-аминоизохинолину. При наличии заместителя в положении 1 изохинолина реакция не идет. Аминирование хинолина амидом натрия в диметиланилине приводит к 2-аминохинолину с низким выходом. Использование же амида бария в жидком аммиаке гораздо более результативно. 2-Замещенные хинолины аминируются в положение 4 легче, чем пиридины.

Для гидроксирования хинолина и изохинолина используют нагревание с сухим гидроксидом калия. Хинолин при этом образует хинолон-2 (рис. 5.44, а), а изохинолин – изохинолон-1. Кватерниза-

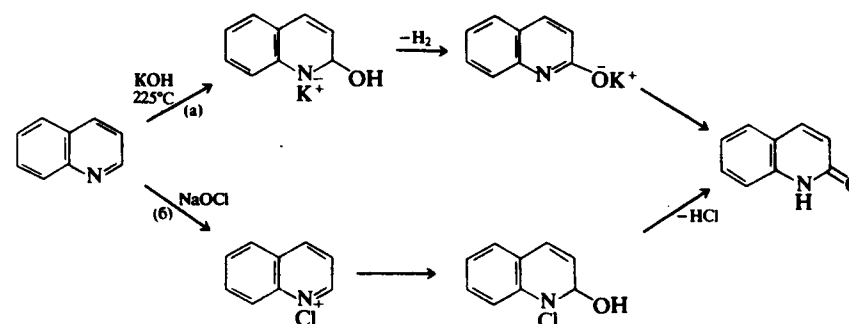


Рис. 5.44. Методы получения хинолона-2 из хинолина.

ция атома азота существенно облегчает нуклеофильное замещение в хинолинах и изохинолинах. Это используется при гидроксировании хинолина в положение 2 при действии гипохлорита натрия (рис. 5.44, б).

5.3.7. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ

Как отмечалось выше, в отличие от пиридина, для хинолина и изохинолина характерны реакции 1,2-присоединения. Один из примеров превращений подобного рода – образование ковалентного «псевдооснования», находящегося в равновесии с четвертичным гидроксидом 1-метилхинолина (рис. 5.45, а) [42]. Хотя равновесная

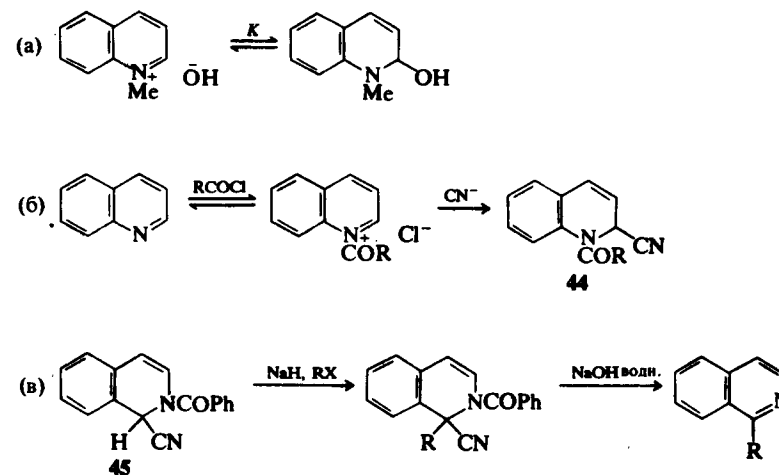
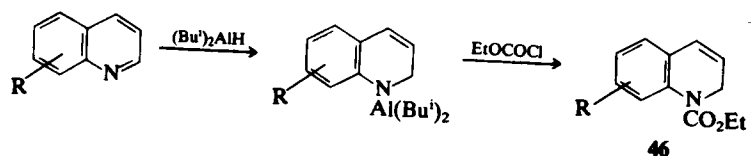


Рис. 5.45. Образование псевдооснования (а), а также получение (б) и использование (в) соединений Рейссерта.

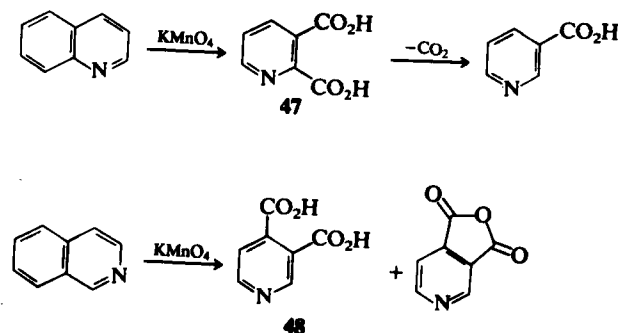
концентрация этой ковалентной формы, так же как и в случае изохинолина, невелика ($K \approx 10^{-6}$ в обоих случаях), она существенно выше, чем для «псевдооснования» 24. Действие на хинолин и изохинолин ацилгалогенидов и KCN также приводит к образованию ковалентных аддуктов типа 44 (рис. 5.45, б), известных как соединения Рейссера (обзоры см. [78, 79]). Эти соединения можно выделить в твердом виде и использовать в различных синтетических превращениях. Например, алкилирование соединения 45 (рис. 5.45, в) с последующей обработкой водным раствором щелочи приводит к 1-замещенным изохинолинам. Этот синтетический прием, использующий соединения Рейссера, нашел широкое применение при синтезе алкалоидов изохинолинового ряда (обзор см. [80]).

Восстановление хинолинов алюмогидридом лития или диизобутилгидридом алюминия приводит к образованию нестабильных и легко диспропорционирующих 1,2-дигидрохинолинов. Обработка продукта взаимодействия хинолина с диизобутилгидридом алюминия этилхлороформатом перед гидролизом приводит с хорошим выходом к 1-этоксикарбонилпроизводным дигидрохинолина [81]. Восстановление хинолина до 1,2,3,4-тетрагидрохинолина можно осуществить каталитическим гидрированием или действием олова в соляной кислоте. Изохинолин в этих условиях также восстанавливается до тетрагидроизохинолина.



5.38. ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ ЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Окислительное расщепление карбоциклического кольца приводит к пиридин-2,3-дикарбоновой кислоте (47). Такое же раскрытие циклической системы хинолина можно провести электрохимически, выход пиридиндикарбоновой кислоты достаточно высок. При обработке хинолина щелочным раствором перманганата калия и некоторыми другими окислителями образуется никотиновая кислота. Окисление идет через промежуточное образование пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты с последующим декарбоксилированием одной карбоксильной группы. Изохинолин в тех же условиях образует пиридин-3,4-дикарбоновую кислоту (48) с примесью ангидрида.



Окислительное расщепление замещенных хинолинов и изохинолинов может протекать с расщеплением как гетероциклического, так и карбоциклического колец. Например, при действии перманганата калия в кислой среде на 2-алкилхинолины происходит расщепление гетероциклического кольца. Различные замещенные пиридиндикарбоновые кислоты могут быть получены при озоноллизе соответствующих хинолинов [82].

5.3.9. N-ОКСИДЫ И N-ИМИДЫ

При действии пероксида водорода в уксусной кислоте или перикислот на хинолин и изохинолин образуются соответствующие N-оксиды. N-Оксид хинолина [83], так же как и N-оксид пиридина, находит широкое применение при синтезе различных производных. Например, нитрование N-оксида хинолина нитрующей смесью при 70 °C приводит к 4-нитропроизводному. Нуклеофильное замещение нитрогруппы открывает широкие синтетические возможности. N-Имиды хинолина и изохинолина получают аналогично N-имидам пиридина – N-аминированием с последующим ацилированием (рис. 5.27). При облучении N-оксиды и N-имиды хинолина и изохинолина претерпевают те же превращения, что и соответствующие производные пиридина, но направление фотохимических процессов существенно зависит от присутствующих заместителей и растворителя. Так, облучение N-оксида хинолина в воде или этаноле приводит к хинолону-2 в качестве основного продукта (рис. 5.46, а). При облучении раствора N-оксида хинолина в циклогексане образуется оксазепин (49) (60%) [84]. Механизм образования оксазепина (рис. 5.46, б) может быть представлен следующим образом: две термические перегруппировки, [1,5]-сигматропный сдвиг мостиковой кислотной функции и электроциклическое раскрытие цикла.

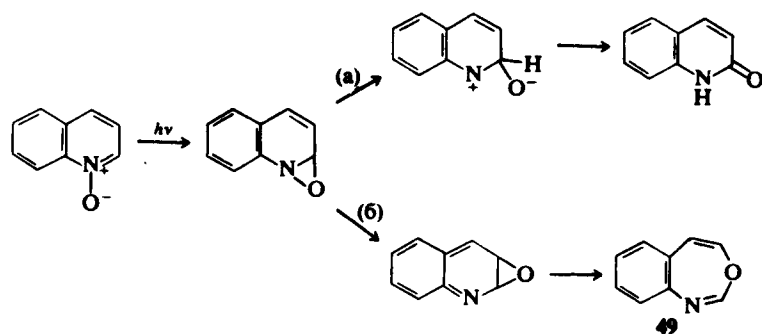


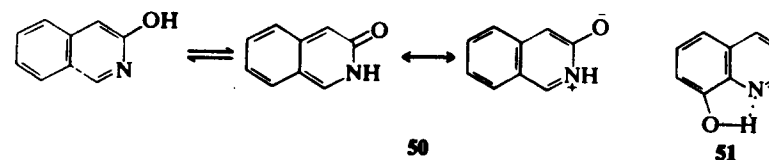
Рис. 5.46. Фотонизомеризация N-оксидов хинолина.

Образующееся при этом соединение более термодинамически стабильно, чем трициклический предшественник, так как не содержит напряженный трехчленный цикл и *орто*-хиноидный фрагмент.

5.3.10. СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА И ИЗОХИНОЛИНА

Производные хинолина с *алкильными* заместителями в положениях 2 и 4, подобно соответствующим алкилпиридинам, проявляют свойства СН-кислот, и их можно алкилировать и ацилировать по алкильному заместителю. Так же как и в случае пиридинов, конденсации альдольного типа с участием 2- и 4-алкилхинолинов проводят в присутствии протонных кислот или кислот Льюиса (например, $ZnCl_2$). 1-Алкилизохинолин обладает аналогичными свойствами, а алкильный заместитель в положении 3 изохинолина гораздо в меньшей степени способен к депротонированию. Например, конденсация 3-метилизохинолина с бензальдегидом в присутствии $ZnCl_2$ протекает с крайне низким выходом даже в жестких условиях ($160^\circ C$, в течение недели) [85].

2- и 4-Гидроксихинолины существуют в хинолоновой форме (рис. 5.44), а 1-гидроксиизохинолин – в изохинолоновой; в литературе иногда встречаются тривиальные названия «карбостирил» и «изокарбостирил» для хинолона-2 и изохинолона-1 соответственно. Равновесие между гидроксид- и кето-таутомерными формами 3-гидроксиизохинолина сбалансировано, так как кето-форма **50** обладает изохиноидным характером. 8-Гидроксихинолин (**51**) способен к образованию внутримолекулярной водородной связи и служит хорошим хелатирующим агентом в металлокомплексах.

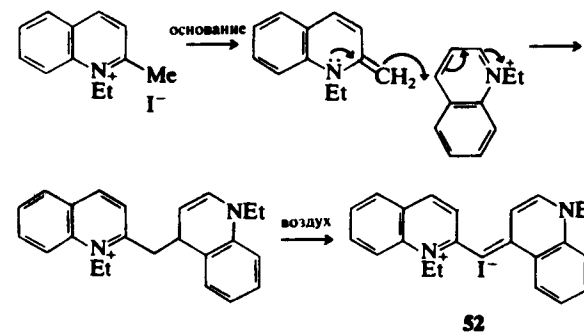


Все *аминохинолины*, за исключением 2- и 4-изомеров, по химическим свойствам не отличаются от обычных ароматических аминов: их можно диазотировать и подвергать дальнейшим превращениям по стандартным методикам. 1- и 3-Аминоизохинолины при диазотировании в водной среде образуют соответствующие изохинолоны. Другие изомеры аминоизохинолинов при диазотировании дают обычные соли арилдиазония.

Хинолин-2- и *изохинолин-1-карбоновые* кислоты при нагревании легко декарбоксилируются. Процесс декарбоксилирования протекает с образованием илидного интермедиата, аналогично декарбоксилированию пиридин-2-карбоновой кислоты.

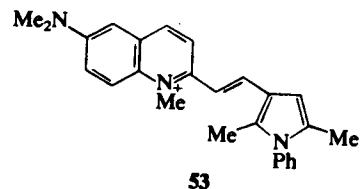
5.3.11. ЦИАНИНОВЫЕ КРАСИТЕЛИ (обзор см. [86])

Первый представитель цианиновых красителей, применяемый в качестве сенсibilизатора фотографических эмульсий, был получен в результате катализируемой основаниями конденсации метилзамещенной соли хинолина с иодидом N-этилхинолина. Ниже приведена схема образования цианинового красителя **52** пурпурного цвета. Синтез соединения **52** основан на использовании двух основных свойств солей хинолина: активности положения 4 к атаке нуклеофила и СН-кислотности метильных заместителей в положениях 2 и 4.



Реакции этого типа не ограничиваются использованием производных хинолина и могут быть распространены на широкий ряд

других гетероциклов. Число метиновых групп, связывающих гетероциклические ядра, также может быть увеличено. Пример смешанного цианинового красителя, нашедшего применение также в медицине, представлен структурой 53.



53

5.4. ДРУГИЕ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

5.4.1. ХИНОЛИЗИНЫ (обзоры см. [87, 88])

Соли хинолизиния 54 и его производных представляют собой стабильные соединения, растворимые в воде. Катион хинолизиния обладает ароматическим характером, а ИК-спектр поглощения раствора иодида хинолизиния в воде напоминает ИК-спектр хинолина. Для синтеза солей хинолизиния в качестве исходных соединений обычно используют 2-замещенные пиридины. На рис. 5.47 показан один из возможных подходов к синтезу катиона хинолизиния [89].

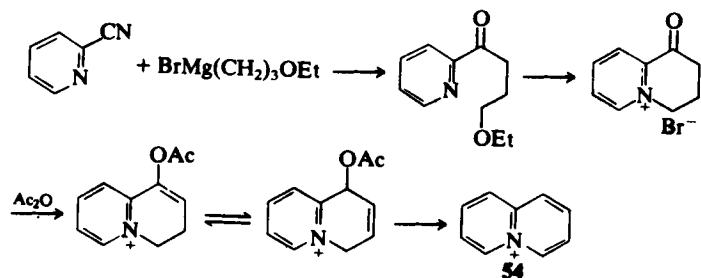
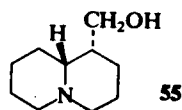


Рис. 5.47. Синтез катиона хинолизиния.

Хинолизиновая циклическая система распространена в природе, обычно в частично или полностью восстановленных формах [90]. Лупинин (55) — один из хинолизиновых алкалоидов, встречающийся в люпинах.



55

По своим химическим свойствам соли хинолизиния во многом напоминают соли пиридиния. Катион хинолизиния устойчив по отношению к электрофильным реагентам, но легко реагирует с нуклеофилами, особенно по положению 4. Атака нуклеофилов часто сопровождается раскрытием цикла. Нуклеофильное замещение гидрид-иона при атоме С-4 невозможно с сохранением бициклической системы, так как образующийся интермедиат способен раскрываться в результате электроциклического процесса. Замещение же хлора протекает с сохранением хинолизиновой системы [91] (рис. 5.48).

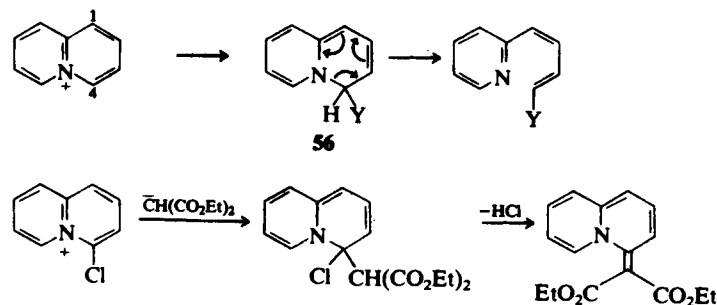
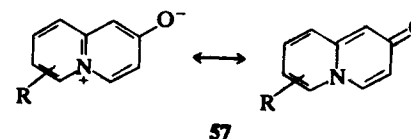


Рис. 5.48. Атака нуклеофилов по положению 4 хинолизинового катиона.

Гидрокси-, amino- и алкилпроизводные катионов хинолизиния по свойствам аналогичны соответствующим производным пиридиния; например, соли 2-гидроксихинолизиния легко депротонируются, образуя хинолизоны-2 (57).



57

5.4.2. АКРИДИНЫ (обзоры см. [92, 93])

Акридин представляет собой трициклическую гетероароматическую систему, аналогичную антрацену. Некоторые аминапроизводные акридина, например 9-амино- и 3,6-диаминоакридины, обладают антисептическими свойствами. Аминоакридины также известны в качестве красителей, например акридиновый оранжевый L (58). В делокализации положительного заряда в катионе 58 принимают участие аминогруппы в положениях 3 и 6, как показано ниже.



Основной метод получения акридина заключается в циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты (рис. 5.49).

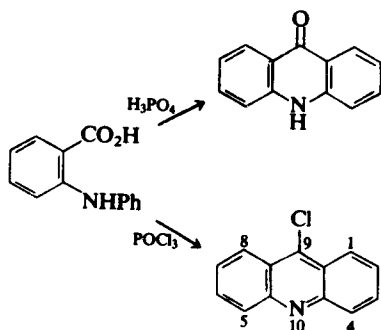
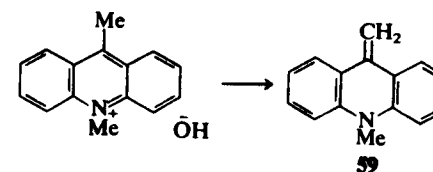


Рис. 5.49. Синтез акридина-9 и 9-хлороакридина.

9-Хлороакридин, полученный этим методом, в результате реакции нуклеофильного замещения может быть превращен в ряд других производных акридина. Так, нагревание 9-хлороакридина с карбонатом аммония в феноле приводит к 9-аминоакридину. При восстановлении хлоропроизводного водородом на Ni-Ренея образуется 9,10-дигидроакридин, окисление которого хромовой кислотой приводит к незамещенному акридину.

Акридин — твердое кристаллическое вещество с т. пл 110 °С — содержится в каменноугольной смоле, проявляет свойства слабого основания ($pK_a = 5,60$), однако основность акридина по сравнению с пиридином несколько выше. Кольцевой атом азота активирует положение 9 к нуклеофильной атаке. Акридин, аналогично антрацену, способен к реакциям присоединения по положениям 9 и 10: достаточно легко протекает восстановление акридиновой системы в 9,10-дигидроакридин, а взаимодействие акридина с KCN приводит к 9-циано-9,10-дигидроакридину. Аминирование по положению 9 проводят при нагревании акридина с амидом натрия в *N,N*-диметиланилине. Метильная группа в положении 9 достаточно активирована для сочетания с солями диазония, а при действии щелочей на кватернизованный акридин образуется ангидрооснование 59.



5.4.3. ФЕНАНТРИДИНЫ (обзоры см. [92, 94])

Аза-аналог фенантрена — фенантридин (60) — твердое вещество с т. пл. 108 °С, слабое основание ($pK_a = 4,52$). Аналогично другим бензоконденсированным производным пиридина, фенантридин способен образовывать четвертичные соли и *N*-оксиды. На рис. 5.50

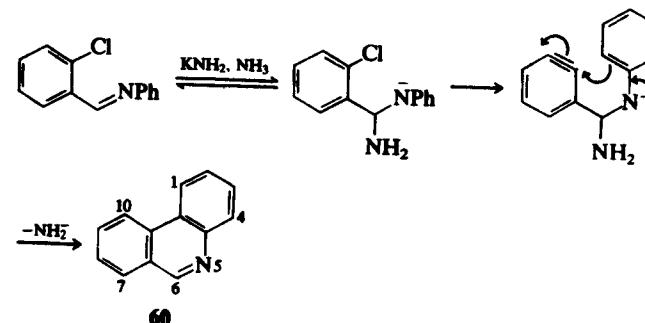


Рис. 5.50. Синтез акридинов с участием аринов.

представлен один из возможных подходов к синтезу трициклической фенантридиновой системы [95]. Атом азота, включенный в гетероароматическую систему, оказывает активирующее влияние на атом С-6. Производные фенантридина с заместителем в положении 6 существенно отличаются от других изомеров. Так, атом хлора в положении 6 может быть замещен при действии нуклеофила. Соли диазония, полученные при диазотировании 6-аминофенантридина, крайне нестабильны и легко превращаются в фенантридоны-6. Литирование 6-метилфенантридина по метильной группе позволяет модифицировать боковую цепь. Восстановление фенантридина алюмогидридом лития приводит к 5,6-дигидропроизводному.

5.4.4. ИНДОЛИЗИНЫ (обзоры см. [96, 97])

Структура индолизина отличается от других конденсированных производных пиридина, обсужденных ранее, и представляет собой гетероциклическую систему, в которой пиридиновый цикл аннели-

рован с пятиленным циклом по связи С-1 – С-2. Индолизиновый фрагмент встречается в природе в полностью восстановленной форме, как, например, в алкалоиде δ -коницине (рис. 5.6). Индолизин – родоначальник целого семейства гетероциклических соединений, в которых одна или более метиновых групп заменены атомом азота [98]. Индолизин и его аза-аналоги – ароматические соединения с 10π -электронной сопряженной системой. Индолизин обладает значительной энергией резонанса (разд. 2.3.2), а его УФ-спектр ($\lambda_{\text{макс}}$ 237, 281 и 337 нм) аналогичен УФ-спектру нафталина.

Разработано несколько синтетических подходов к индолизину, большинство из них использует в качестве исходных соединений производные пиридина. На рис. 5.51 представлен синтез индолизи-

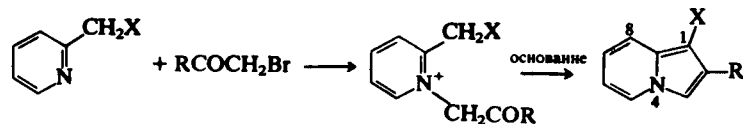
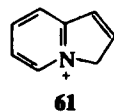


Рис. 5.51. Синтез индолизина по Чичибабину.

новой гетероциклической системы по Чичибабину. В качестве исходного соединения используется производное пиридина с активированной метиленовой группой в положении 2. N-Алкилирование α -галогенокарбонильным соединением приводит к четвертичной соли пиридиния, образующей при внутримолекулярной конденсации бициклическую систему индолизина. Производные индолизина также можно получить при 1,3-диполярном циклоприсоединении (рис. 5.28).

Индолизин – твердое вещество с т. пл. 75°C , чувствителен к кислороду воздуха. По некоторым свойствам он аналогичен пирролу: слабое основание ($pK_a = 3,94$), протонирование по положению 3 (эквивалентно положению 2 пиррола) приводит к катиону 61. Реакции электрофильного замещения в индолизине идут обычно по положению 3, а если это положение занято, то атаке электрофилом подвергается положение 1. Индолизины ацетилируются без участия катализатора, а реакции Манниха и Вильсмейера протекают достаточно легко. При гидрировании индолизина преимущественно восстанавливается шестиленное кольцо, но восстановление в кислой среде катиона 61 приводит к селективному гидрированию связи С-1 – С-2.



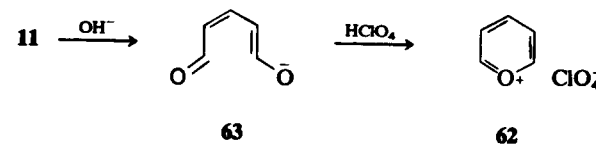
61

5.5. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ КИСЛОРОД

5.5.1. СОЛИ ПИРИЛИЯ (обзоры см. [99, 100, 101a])

Катион пирилия 62 — полностью ненасыщенный шестиленный гетероцикл, содержащий положительно заряженный атом кислорода. Катионы оксония, как правило, обладают высокой реакционной способностью и очень легко атакуются нуклеофилами, однако соли пирилия, в основном, устойчивы к действию нуклеофилов. Например, катион пирилия устойчив даже в нуклеофильных растворителях в кислой среде. Такая низкая реакционная способность согласуется с ароматическим характером этих гетероциклических соединений. УФ-Спектр катиона пирилия аналогичен УФ-спектру N-алкилпиридиниевых солей. В ПМР-спектре перхлората пирилия сигналы протонов проявляются в области 8–10 м.д., так же как и в спектре перхлората N-этилпиридиния [102]. Соли пирилия, однако, более реакционноспособны в реакциях с нуклеофилами, чем соли пиридиния, что связано, по-видимому, с большей электроотрицательностью кислорода. Алкильные и арильные заместители в положениях 2, 4 и 6 уменьшают электрофильные свойства. Большинство известных производных пирилия замещено по этим положениям.

Незамещенный катион 62 можно получить взаимодействием натриевой соли 63 глутаконового диальдегида с хлорной кислотой при температуре от -20 до 0°C . Соль 63 образуется при щелочном гидролизе пиридинсульфотриоксида 11.



Замещенные соли пирилия обычно получают в результате различных циклизаций, аналогичных используемым при синтезе пиридинов (разд. 5.2.2). В большинстве случаев цикл замыкается в результате кислотно катализируемой дегидратации 1,5-дикетонов. Способ получения 1,5-дикетонов и уровень их окисления могут варьироваться. Два примера получения тетрафторборатов пирилия (более стабильных, чем взрывоопасные перхлораты) приведены на рис. 5.52 [103, 104]. В том случае, когда предшественником кати-

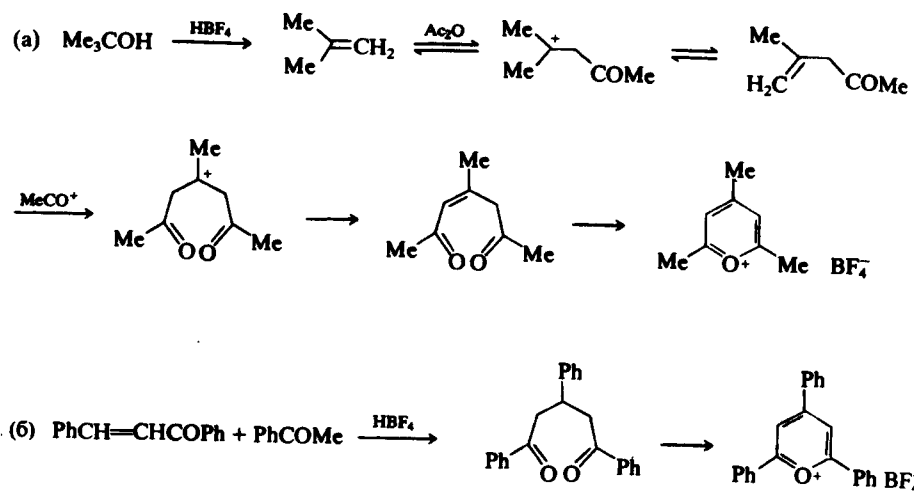
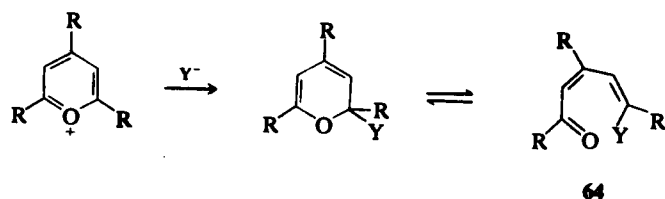


Рис. 5.52. Примеры синтезов 2,4,6-тризамещенных катионов пирилия.

она пирилия служит насыщенный 1,5-дикетон, в реакционную среду добавляют хлорид железа(III) в качестве окислителя.

Тризамещенные соли пирилия служат удобными исходными соединениями для синтеза различных карбо- и гетероциклических соединений. Первоначальная атака нуклеофила по положению 2 приводит к 2Н-пирану, находящемуся в равновесии с ациклическим таутомером 64. Соединение типа 64 может быть выделено при взаимодействии соли 2,4,6-триметилпирилия с некоторыми нуклеофилами, такими, как фениллитий ($Y=\text{Ph}$), цианид натрия ($Y=\text{CN}$) и боргидрид натрия ($Y=\text{H}$).



В других реакциях такого типа интермедиат вступает в дальнейшие превращения, включая рециклизации. Некоторые примеры рециклизаций 2,4,6-триметилпирилиевого катиона приведены на рис. 5.53.

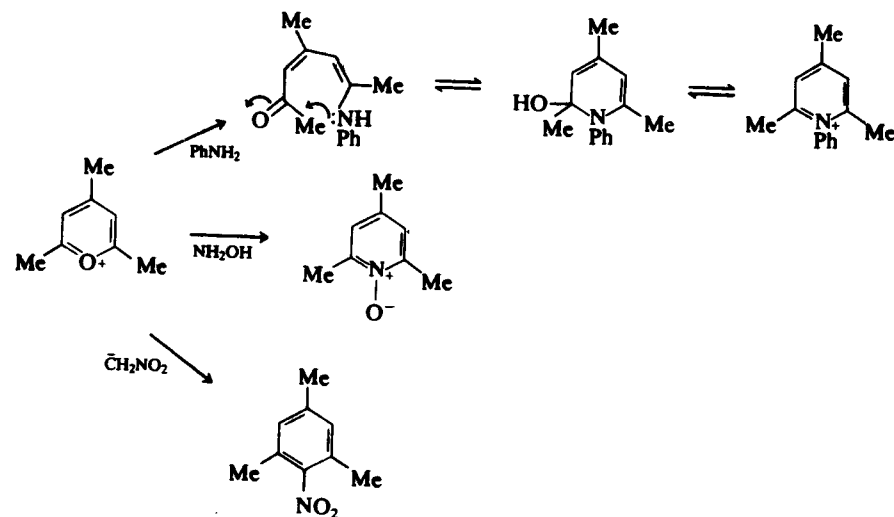
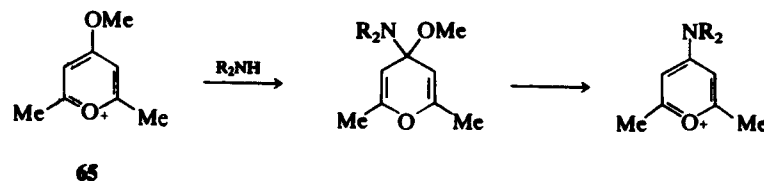


Рис. 5.53. Рециклизации триметилпирилиевого катиона.

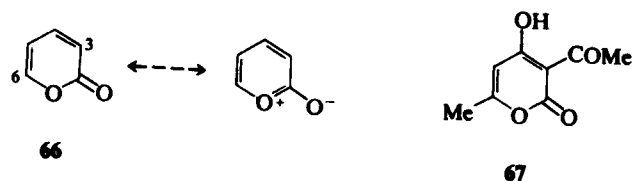
Атака нуклеофила также может быть направлена по положению 4, особенно в тех случаях, когда это положение свободно или замещено уходящей группой. Например, метоксигруппа в катионе 65 замещается под действием вторичных аминов, тиолов и других нуклеофилов.



5.5.2. 2Н-ПИРАНОНЫ-2 (обзоры см. [100, 1016])

Полностью ненасыщенное гетероциклическое кольцо 2Н-пирана-2 (α -пирона, 66) встречается в боковой цепи некоторых природных стероидов. Соединение 67 (дегидроуксусная кислота), образующееся при конденсации 2 молей ацетоуксусного эфира в присутствии основания, используется в качестве фунгицида. Физические и химические свойства этих соединений в большей степени соответствуют ненасыщенной структуре лактона, нежели структуре ароматического цвиттер-иона. ПМР-Спектр α -пиранов свидетель-

стствует об отсутствии кольцевого тока в молекуле. Кроме того, присутствие в ИК-спектре полосы поглощения карбонильной группы (1739 см^{-1} в хлороформе) свидетельствует в пользу структуры ненасыщенного лактона. Энергия резонанса, рассчитанная по методу, описанному в гл. 2, разд. 2.2.6, незначительна [105].



Известно несколько хорошо разработанных методов синтеза циклической системы α -пиранов. Метод фон Пешмана основан на превращении яблочной кислоты в 2Н-пиран-2-он-4-карбоновую (кумалиновую) кислоту с хорошим выходом при действии олеума. Кумалиновая кислота декарбоксилируется при пропускании ее паров над нагретой медной стружкой [106] (рис. 5.54, а). Альтернативный подход заключается во взаимодействии бутен-3-овой кислоты с формальдегидом [107] (рис. 5.54, б). В качестве исходных соединений при синтезе пиранов используют также β -кетозфиры (рис. 5.54, в и г). Соединение 67 образуется в результате самоконденсации ацетоуксусного эфира с использованием в качестве катализатора основания. При кислотном катализируемой конденсации (лучшие результаты достигаются при использовании сухого HCl) образуется 4,6-диметил-2Н-пиран-2-он-5-карбоновая (изодегидроуксусная) кислота, которая декарбоксилируется при нагревании с серной кислотой. Сопряженное присоединение к эфирам ацетиленкарбоновых кислот, катализируемое основаниями, также приводит к тризамещенным пиранам (рис. 5.54, з). Предшественниками α -пиранов могут служить и дианионы 1,3-дикетонатов. Ацилирование таких дианионов проходит по терминальному анионному центру (обзор см. [108]). Карбоксилирование аниона с последующей циклизацией приводит к образованию 4-гидроксипроизводных (рис. 5.54, д).

Электрофильное замещение α -пиранов проходит по положениям 3 и 5, активированным кольцевым атомом кислорода. Первоначальная атака электрофила, однако, направлена на карбонильный атом кислорода, в результате чего образуется катион пирилия 68. Катион такого типа можно выделить при метилировании пирана метилфторсульфонатом ($E=Me$) или зафиксировать методом спект-

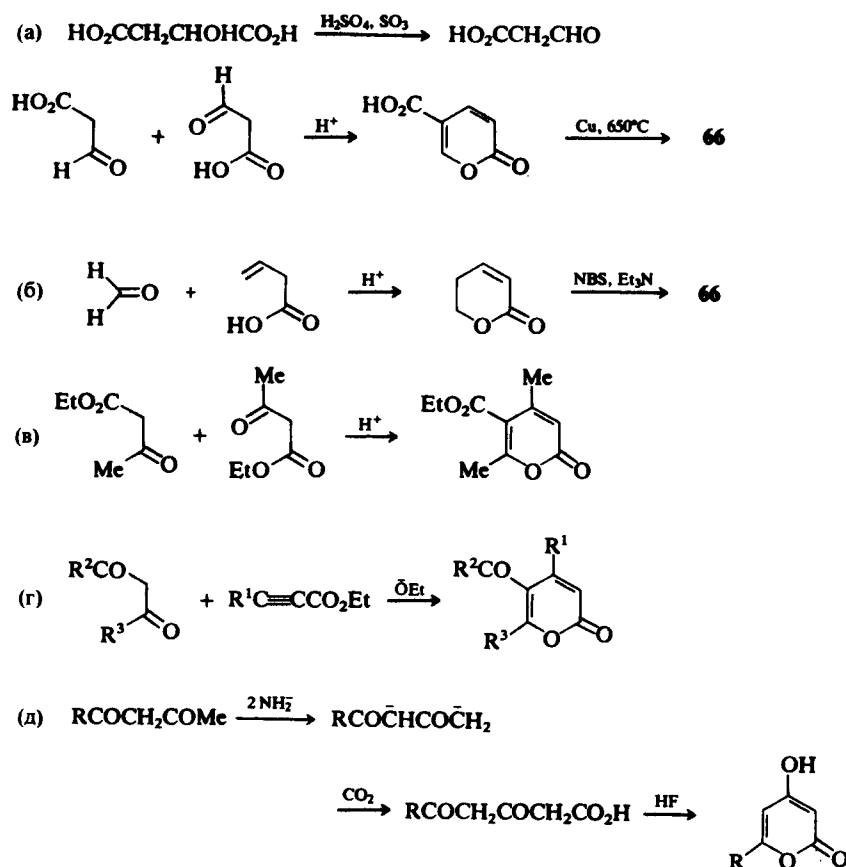
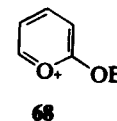


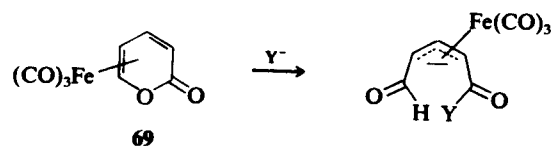
Рис. 5.54. Методы синтеза α -пиранов.

роскопии ЯМР при действии борфторида нитрония ($E=\text{NO}_2$) [109]. Интермедиат медленно перегруппировывается в 5-нитро- α -пиран. Присоединение брома к α -пирану идет по положениям 3 и 4, и образующийся аддукт превращается в 3-бromo- α -пиран, элиминируя молекулу HBr.



Для пиранов также характерны превращения, свидетельствующие о незначительном проявлении ароматических свойств, напри-

мер, щелочной гидролиз и превращение в пиридоны-2 при взаимодействии с аммиаком. Кроме того, α -пироны вступают в реакции, свойственные сопряженным диенам. Например, α -пироны легко образуют комплексы **69** с трикарбонилем железа, которые легко раскрываются при атаке нуклеофилами [110].



α -Пироны успешно используются в реакции Дильса—Альдера в качестве сопряженных диенов, причем циклоаддукты образуются как с электроноизбыточными, так и с электронодефицитными диенами (рис. 5.55) [111]. (В работе [111] приведены также оценочные значения энергий граничных орбиталей и орбитальных коэффициентов α -пиранов.) Циклоаддукт, первоначально образующийся при присоединении пиранов к ацетиленам, в дальнейшем превращается в производные бензола, элиминируя молекулу диоксида углерода (рис. 5.55, а). Такой процесс используется для получения некоторых производных бензола. Аналогично проходит циклоприсоединение к енаминам (рис. 5.55, б). Типичным примером циклоприсоединения к электронодефицитным диенофилам может служить реакция на

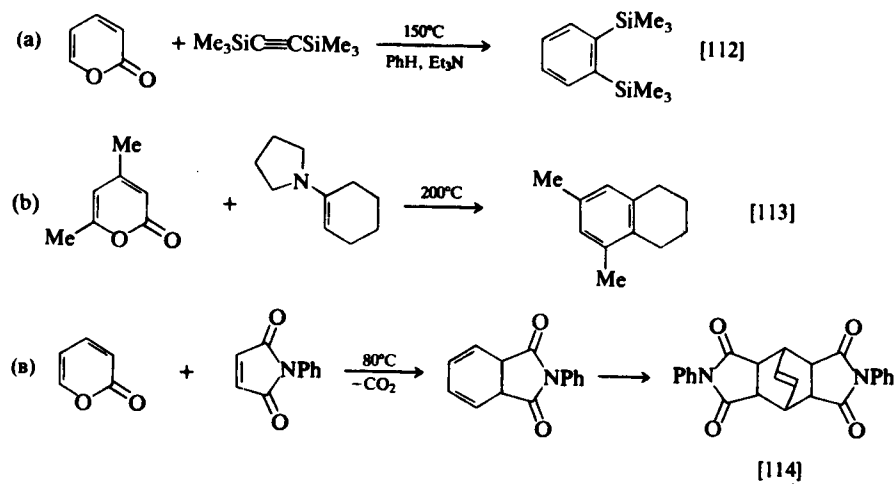


Рис. 5.55. Примеры реакций Дильса—Альдера с участием α -пиранов.

рис. 5.55, в. Циклоаддукт, образующийся при присоединении α -пирона к одной молекуле диенофила, после декарбоксилирования присоединяет еще одну молекулу диенофила.

Аналогично другим *s*-дисоидным диенам, α -пироны превращаются в бициклические соединения при фотоиницируемом электроциклическом замыкании цикла. Лактон **70** образуется с высоким выходом при облучении α -пирана при низких температурах [115]. Образование бициклического лактона конкурирует с обратимым раскрытием цикла, приводящим к кетену **71**. Если проводить фотолит α -пирана в метаноле, то образование кетена можно зафиксировать (рис. 5.56). Лактон **70** при фотохимическом декарбоксилировании превращается в циклобутadiен.

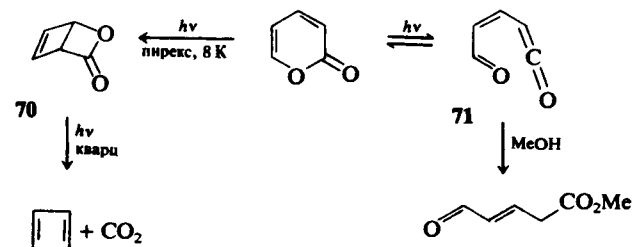
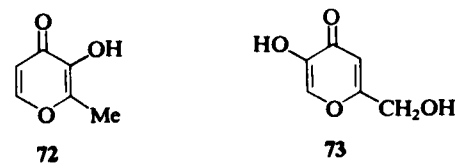


Рис. 5.56. Превращения α -пирана, индуцируемые светом.

5.5.3. 4Н-ПИРАНОНЫ-4 (обзоры см. [100, 101в])

Фрагмент циклической системы 4Н-пиранона-4 (γ -пирана) встречается в некоторых природных соединениях; например, мальтол (**72**) содержится в сосновых иглах, а койевая кислота (**73**) — продукт жизнедеятельности плесени рода *Aspergillus*. Так же как и в случае α -пиранов, существуют лишь немногочисленные доказательства в пользу ароматичности γ -пиранов. Энергия резонанса очень мала



[105], и γ -пироны можно рассматривать как винилоли лактонов. Аналогично α -пирану, γ -пиран метилируется по экзоциклическому

атому кислорода. 2,6-Диметил- γ -пирон образует кристаллический гидрохлорид **74** при взаимодействии с хлороводородом. Значение pK_a для этого катиона, равное 0,4, необычно высоко для оксониевых солей, что связано с его ароматическим характером. Таким образом, хотя γ -пирон – соединение неароматическое, при атаке электрофилами по экзоциклическому атому кислорода он превращается в производные ароматического пирилиевого катиона.



Наиболее общий подход к синтезу γ -пиронов основан на циклизации 1,3,5-трикетонатов. Последние обычно получают ацилированием дианионов β -дикетонатов [108] (рис. 5.57, а). Способ получения незамещенного γ -пирона показан на рис. 5.57, б. Процесс идет, вероятно, через промежуточное образование диацетального интермедиата **75**. Простой способ получения алкилзамещенных γ -пиронов основан на циклизации алифатических карбоновых кислот или их ангидридов в присутствии полифосфорной кислоты при 200 °С [116] (рис. 5.57, в).

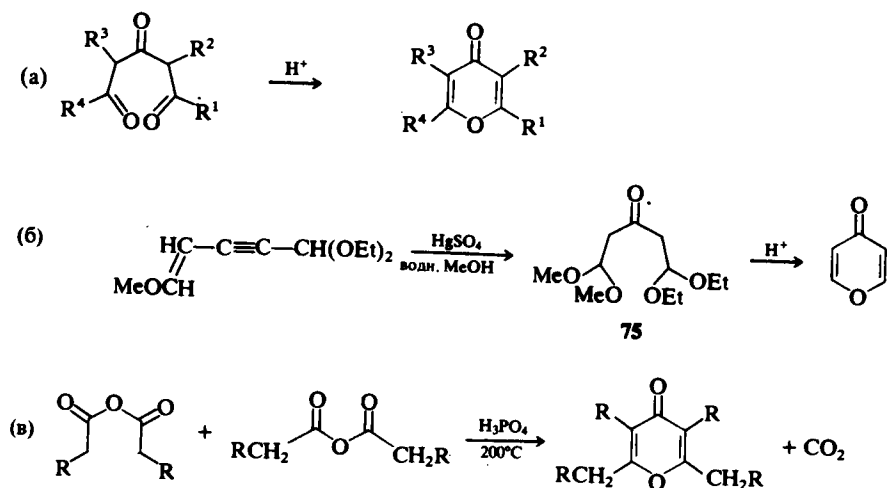
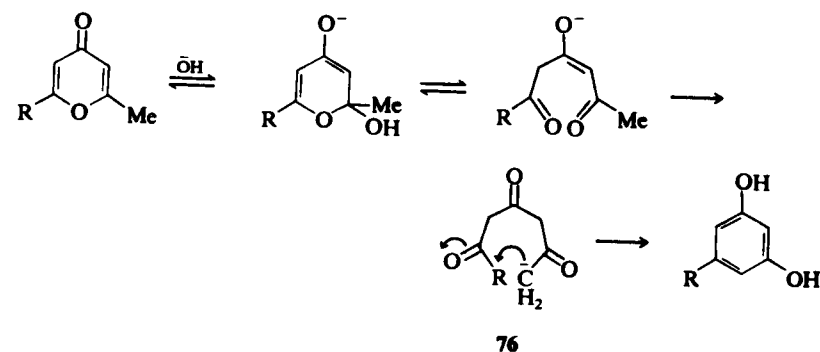
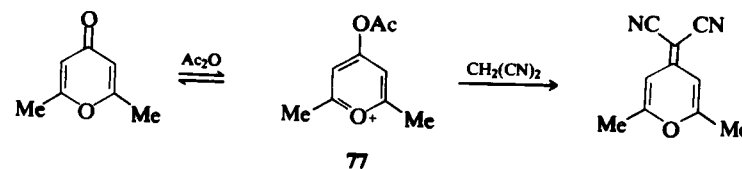


Рис. 5.57. Способы получения γ -пиронов.

Как было отмечено ранее, γ -пироны правильнее рассматривать как ненасыщенные лактоны, нежели как ароматические соединения. Карбонильная группа γ -пиронов существенно отличается от кетонной группы: образование оксимов и гидразонов невозможно. Атака нуклеофилов по положениям 2 и 6 γ -пиронного кольца часто сопровождается раскрытием цикла. Например, щелочной гидролиз представляет собой процесс, обратный реакции, изображенной на рис. 5.57, а. Образующийся 1,3,5-трикетон может вступать во внутримолекулярную альдольную конденсацию, приводящую через интермедиат **76** к образованию фенола.



Атака «жестких» нуклеофилов, таких, как, например, реактивы Гриньяра, направлена в большей степени по положению 4, чем по положению 2. В присутствии каталитических количеств кислоты Льюиса нуклеофил также атакует положение 4. Вероятно, в этом случае процесс можно описать как нуклеофильное замещение уходящей группы в катионе пирилия. Например, взаимодействие 2,6-диметил- γ -пирона с динитрилом малоновой кислоты в присутствии уксусного ангидрида идет с промежуточным образованием катиона **77**.

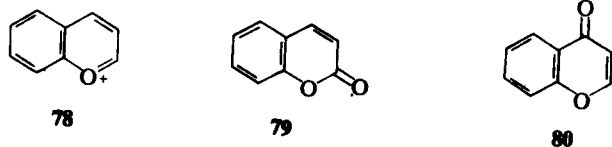


Карбонильная группа оказывает активирующее влияние на заместители в цикле γ -пирона. Метильные группы в положениях 2 и 6

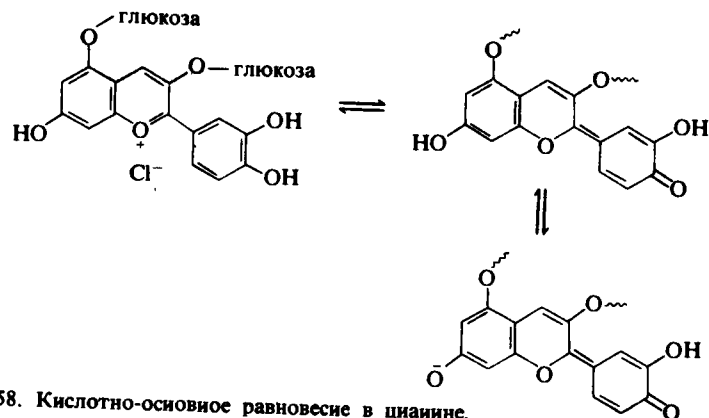
способны участвовать в конденсации альдольного типа и аналогичных реакциях. Гидроксильные группы в этих положениях характеризуются повышенной кислотностью: например, для койевой кислоты (73) $pK_a = 7,9$.

5.5.4. БЕНЗОКОНДЕНСИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ (обзоры см. [100, 101в])

Бензоконденсированные аналоги катиона пирилия, α - и γ -пиронов — катион бензопирилия (78), кумарин (79) и хромон (80) — широко распространены в качестве структурных компонентов некоторых природных соединений.

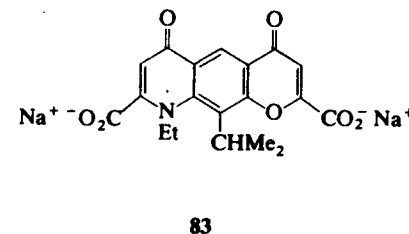
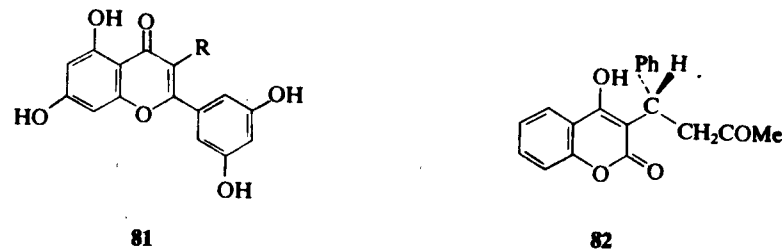


Катионы бензопирилия и хромоны с фенильным заместителем в положении 2 известны под тривиальными названиями «катион флавилия» и «флавоны» соответственно. Катион флавилия широко распространен в растительном мире в виде окисленных производных. Эти соединения, называемые антоцианинами, ответственны за красную и голубую окраску цветов и фруктов (обзор см. [116]). Все эти производные обладают сопряженной системой, спектр поглощения которой в значительной степени зависит от pH среды и от природы заместителей. Один из таких пигментов — цианин — придает красную окраску цветам роз и других растений. Как показано на рис. 5.58, он может существовать в нескольких различных формах в зависимости от pH среды.



Катионы флавилия можно было бы использовать в качестве индикаторов, если бы не их низкая устойчивость. Флавоны, которые также широко распространены в растениях, значительно стабильнее. Соединения общей формулы 81 ($R=H$, OH или O-углеводное производное) представляют собой желтые пигменты и широко используются в качестве природных красителей.

Известно также большое количество природных производных кумаринов 79. Некоторые природные токсины, присутствующие в клевере, представляют собой производные 4-гидроксикумарина, а сам он обладает антикоагулянтной активностью. На этом свойстве основано его использование для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Варфарин (82), первоначально используемый для борьбы с грызунами, известен теперь в качестве антикоагулянта. Система хромона также лежит в основе некоторых лекарственных препаратов, например антиаллергического средства недохромила натрия (83) [118].



Методы синтеза кумаринов и хромонов основаны на циклизации монозамещенных или орто-дизамещенных производных бензола (рис. 5.59).

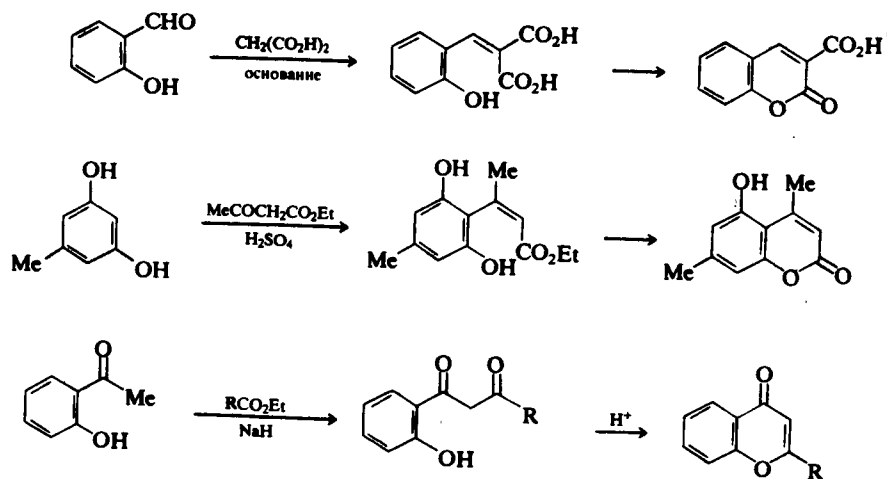


Рис. 5.59. Примеры синтезов производных кумарина и хромона.

Большинство реакций бензоконденсированных гетероциклов такого типа аналогично реакциям моноциклических соединений. Так, при действии нуклеофилов на кумарин атака направлена по положениям 2 и 4. Действие мягких нуклеофилов, таких, как CN^- , сопровождается образованием продукта присоединения. Раскрытие кумаринового цикла при нуклеофильной атаке по положению 2 не влечет за собой рециклизации, как это бывает в моноциклическом аналоге. Связано это с малой чувствительностью бензольного кольца к действию нуклеофилов. Продукты раскрытия цикла можно выделить (рис. 5.60).

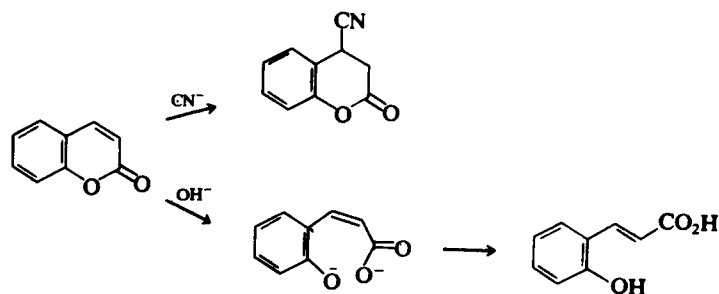


Рис. 5.60. Взаимодействие кумарина с нуклеофилами.

Бромирование кумарина в положение 3 проходит аналогично бромированию α -пирона через присоединение брома по 3,4-связи с

последующим элиминированием молекулы HBr . Хлорометилирование кумарина приводит к 3-производному, а нитрование идет в бензольное кольцо в положение 6.

Экзоциклический атом кислорода хромонов, так же как и γ -пирона, реагирует с электрофилами. Хромон растворим в серной кислоте и при пропускании хлороводорода через его эфирный раствор образует кристаллический гидрохлорид. Кумарин не способен к образованию гидрохлорида, поэтому такое свойство хромона можно использовать для его отделения от кумарина. Взаимодействие хромона с гидроксидом натрия, аммиаком и другими нуклеофилами сопровождается раскрытием цикла. Реакции такого типа обратимы, если образующееся ациклическое соединение не способно к внутримолекулярному замыканию другого цикла, как, например, при реакции с гидразином (рис. 5.61).

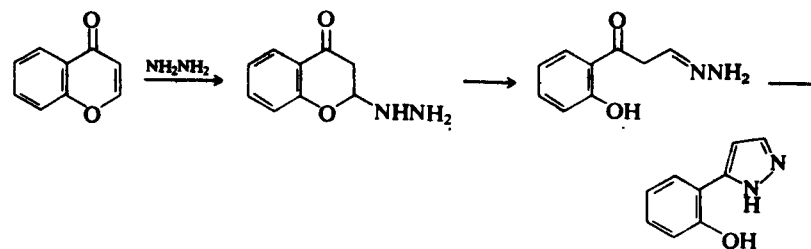


Рис. 5.61. Взаимодействие хромона с гидразином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

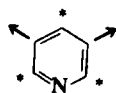
1. При рассмотрении химических свойств пиридина можно использовать три типа модельных соединений: третичные амины, бензол, сопряженные имины или карбонильные соединения. Пиридин проявляет свойства основания и нуклеофила; первоначальное взаимодействие пиридина с электрофилами (в том числе протоном) проходит с участием неподеленной пары электронов атома азота. Электрофильное замещение при атоме углерода в пиридине весьма затруднено, поскольку в сильноокислых средах в реакцию замещения вступает катион пиридиния. Положения 3 и 5 наименее дезактивированы и в большей степени обладают «бензидным» характером. В N -оксидах пиридина электрофильное замещение при атоме $C-4$ проходит достаточно легко.

Нуклеофильное замещение характерно для положений 2, 4 и 6, активированных атомом азота. Реакции по этим положениям ана-

логичны реакциям, характерным для положений 2 и 4 нитробензола, но не самого бензола. Более легко нуклеофильное замещение проходит в катионе пиридиния. В целом, реакции нуклеофильного замещения в пиридине аналогичны известным для бензола, за исключением аминирования (реакция Чичибабина) и замещения при действии литийорганических реагентов. Оба этих процесса проходят предпочтительно по атому С-2.

Свойства заместителей в положениях 3 и 5 пиридина такие же, как и для аналогичных производных бензола. Однако заместители в положениях 2, 4 и 6 испытывают активирующее влияние атома азота. Гидроксипроизводные по этим положениям существуют преимущественно в амидной (пиридоновой) таутомерной форме, соли диазония очень легко гидролизуются, метильные группы легко депротонируются. Алкилирование и ацилирование преимущественно идут по α - и γ -метильным группам.

В схеме, изображенной ниже, стрелками отмечены те атомы углерода пиридинового кольца, которые по своим свойствам сравнимы с атомами бензола, а звездочкой — положения, испытывающие значительное влияние кольцевого атома азота. Аналогичные свойства соответствующих положений кольцевой системы характерны и для других гетероциклов такого типа.



2. Хинолин и изохинолин по химическим свойствам во многом сходны с пиридином. Однако существуют некоторые отличия:

а) Реакции электрофильного замещения проходят легче, чем в пиридине, причем преимущественно по карбоциклическому кольцу (обычно в положения 5 и 8).

б) Взаимодействие с нуклеофилами чаще, чем в случае пиридина, сопровождается образованием продуктов присоединения. Например, хинолин и изохинолин легко образуют соединения Рейссера.

в) Положение 1 изохинолина в большей степени испытывает активирующее влияние атома азота, чем положение 3.

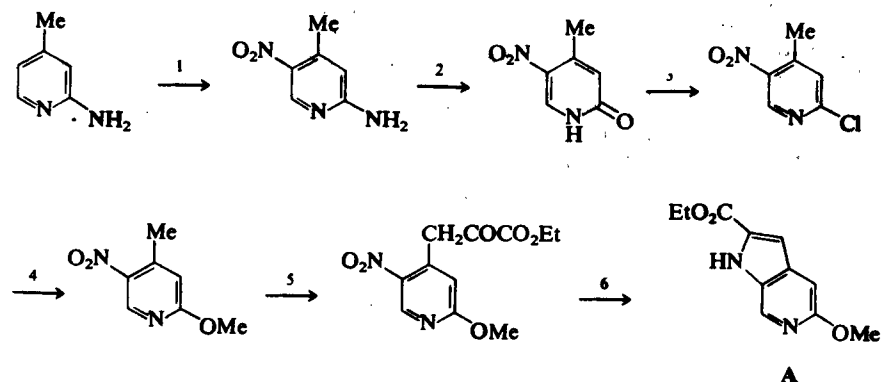
3. В основном химические свойства пиридина и хинолина могут быть успешно экстраполированы на другие конденсированные производные пиридина. Особое положение занимает индолизин — бициклическая система, содержащая активирующий электроноизбыточный гетероцикл пиррольного типа.

4. Ароматический катион пирилия резко отличается от других оксониевых ионов заметной стабильностью. Для этого катиона характерны превращения, аналогичные превращениям пиридиниевых солей. Положения 2, 4 и 6 сильно активированы к действию нуклеофилов. Такие реакции в умеренно кислых средах обычно сопровождаются раскрытием гетероциклического кольца.

5. 2Н-Пираноны-2 — неароматические ненасыщенные лактоны — раскрываются при действии нуклеофилов и вступают в реакции, характерные для сопряженных диенов (электроциклизации, циклоприсоединение). 4Н-Пираноны-4 также представляют собой неароматические соединения, проявляющие свойства винилогов лактонов. При протонировании экзоциклического атома кислорода минеральными кислотами образуется ароматический катион пирилия.

ЗАДАЧИ

1. Соединение А получают из 2-амино-4-метилпиридина по следующей схеме:



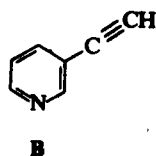
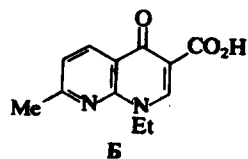
а) Нитрование (стадия 1) нитрующей смесью при 0 °С приводит к смеси 3- и 5-нитропроизводных. 3-Нитроизомер отделяют перегонкой с водяным паром. Рассмотрите возможность селективного нитрования по положениям 3 и 5 и объясните использование перегонки с водяным паром для разделения изомеров.

б) Предложите реагенты и условия проведения каждой из последующих стадий (с 2 по 5) и их механизм.

в) Замыкание пятичленного цикла на заключительной стадии (6) проходит при каталитическом гидрировании. Соединение А образуется с высоким выходом. Предложите механизм замыкания цикла.

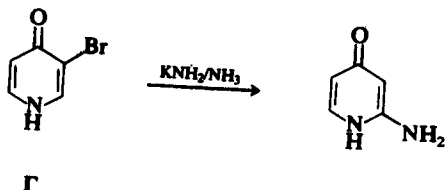
2. Предложите способ синтеза нифедипина (соединение 4, разд. 5.2).

3. Предложите способ синтеза налидиксиновой кислоты Б, антибактериального средства, из 2-амино-6-метилпиридина.



4. 3-Этилпиридин (В) при нагревании с амидом натрия дает кристаллическое соединение брутто-формулы $C_7H_6N_2$ (54%), не содержащее тройной связи. Предложите структуру образующегося соединения.

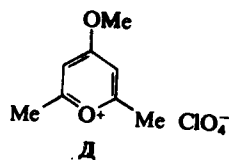
5. Предложите возможный механизм реакции замещения в 3-бромопиридон-4 (Г), проходящей по приведенной ниже схеме. Какие, по Вашему мнению, эксперименты необходимы для изучения механизма?



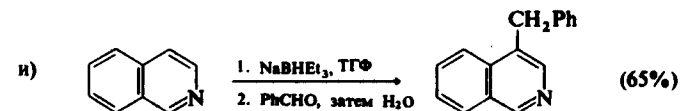
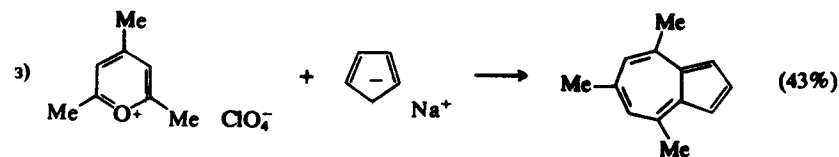
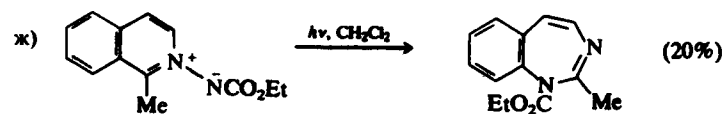
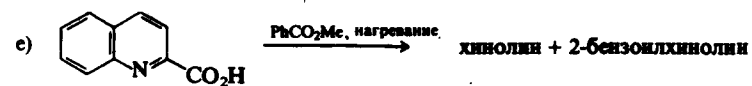
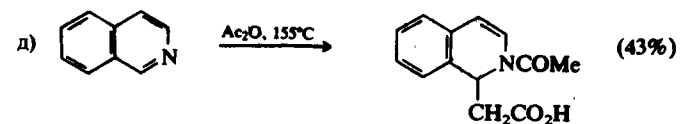
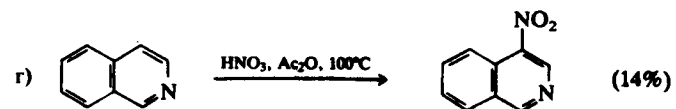
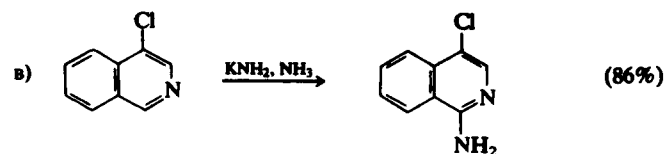
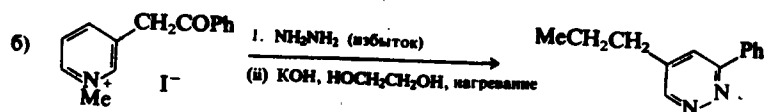
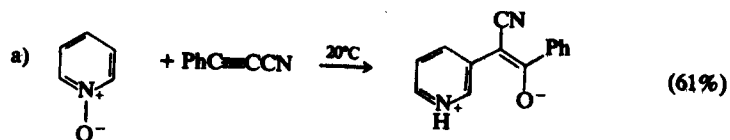
6. Объясните различия в значениях pK_a для следующих соединений:

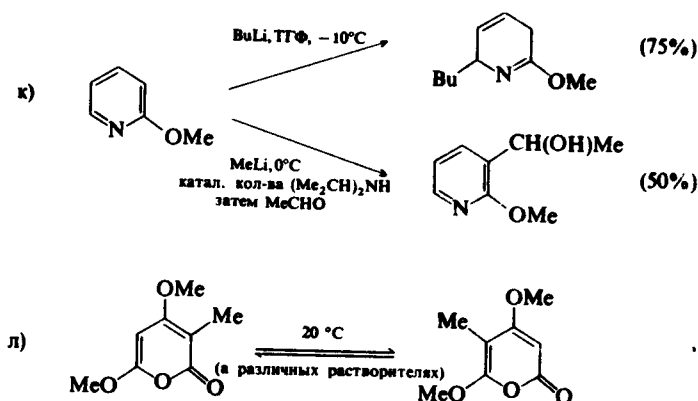
- 1-аминозохинолин, $pK_a = 7,62$, и 3-аминозохинолин, $pK_a = 5,0$;
- 3-аминоакридин, $pK_a = 8,04$, 4-аминоакридин, $pK_a = 4,40$, и 9-аминоакридин, $pK_a = 9,99$.

7. Соль пирилия Д при действии триэтиламина превращается в красное кристаллическое соединение состава $C_{13}H_{17}O_3^+ ClO_4^-$. Предложите структуру этого соединения и механизм его образования.



8. Предложите механизм каждой из приведенных ниже реакций:





9. При действии на пиридин (2 моля) фосгена (1 моль) в пентане образуется с выходом 92% аддукт состава 2:1. Для аддукта известны следующие спектральные данные: $\lambda_{\text{макс}}$ (КВг) 1752 см^{-1} , ПМР (-55°C) δ 9,54 (2H, д), 8,43 (1H, т), 8,03 (2H, дд), 7,51 (1H, д), 7,46 (1H, д), 7,33 (1H, дд), 5,61 (1H, дд), 5,55 м.д. (1H, дд). В спектре ^{13}C -ЯМР, зарегистрированном при низкой температуре, присутствует сигнал при 64,3 м.д. Соединение легко разлагается в растворе с образованием пиридина и фосгена. Предложите структуру соединения и механизм его образования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pyridine and its Derivatives, Supplement, ed. R.A.Abramovitch, Wiley-Interscience, New York, 1974.
2. Sausinš A., Duburs G., Heterocycles, 1988, Vol. 27, p. 269.
3. Bendall F., Dihydropyridines in Action (DTI/Pfizer), Hobsons Scientific, Cambridge, 1989.
4. Katritzky A.R., Ostercamp D.L., Yousof T.I., Tetrahedron, 1987, Vol. 43, p. 5171.
5. Harris S.A., Folkers K., J.Am.Chem.Soc., 1939, Vol. 61, p. 1245.
6. Sluyter M.A.T., Pandit U.K., Speckamp W.N., Huisman H. O., Tetrahedron Lett., 1966, p. 87.
7. Chennat T., Eisner U., J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 1975, p. 926.
8. Kröhnke F., Synthesis, 1976, p.1 (обзор).
9. Beschke H., Aldrichimica Acta, 1981, Bd. 14, S.13 (обзор).
10. Jutz J.C., Top. Curr. Chem., 1978, Vol. 73, p.125 (обзор).
11. Katritzky A.R., Tetrahedron, 1980, Vol. 36, p.679 (обзор).
12. Simchen G., Entenmann G., Angew. Chem. Int. End. Engl., 1973, Vol. 12, p.119 (обзор).
13. Boger D.L., Chem. Rev., 1986, Vol. 86, p.781.
14. Bönemann H., Brijoux W., Adv. Heterocycl. Chem., 1990, Vol. 48, p.177.
15. Seconi G., Eaborn C., Fischer A., J. Organometal. Chem., 1979, Vol. 177, p. 129.
16. Schofield K., Hetero-aromatic Nitrogen Compounds, Butterworths, London, 1967, p. 146.
17. Höfle G., Steglich W., Vorbrüggen H., Angew. Chem. Int. End. Engl., 1978, Vol.17, p. 569.

18. Fieser L.F., Fieser M., Reagents for Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York, 1967, Vol. 1, p. 1127; Vol. 4, p. 473.
19. Fieser L.F., Fieser M., Reagents for Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York, 1974, Vol. 1, p. 963.
20. Cupas C.A., Pearson R.L., J.Am.Chem.Soc., 1968, Vol. 90, p. 4742.
21. Olah G.A., Narang S.C., Pearson R.L., Cupas C.A., Synthesis, 1978, p. 452.
22. Umemoto T., Fukami S., Tomizawa G., Harasawa K., Kawada K., Tomita K., J. Am. Chem. Soc., 1990, Vol. 112, p. 8563.
23. Kröhnke W.E., Schäfer H., Chem. Ber., 1962, Bd. 95, S. 1098.
24. Parham W.E., Piccirilli R.M., J.Org.Chem., 1977, Vol. 42, p. 257.
25. Taylor S.L., Lee D.Y., Martin J.C., J. Org. Chem., 1983, Vol. 48, p. 4156.
26. Kanner B., Heterocycles, 1982, Vol. 18, p. 411.
27. Tee O.S., Paventi M., J. Am. Chem.Soc., 1982, Vol. 104, p. 4142.
28. Burton A.G., Halls P.J., Katritzky A.R., J.Chem.Soc., Perkin Trans. 2, 1972, p. 1953.
29. Katritzky A.R., Tarhan H.O., Tarhan S., J.Chem.Soc.(B), 1970, p. 114.
30. Marsais F., Le Nard G., Queguiner G., Synthesis, 1982, p. 235.
31. Trecoart F., Mallet M., Marsais F., Queguiner G., J.Org.Chem., 1988, Vol. 53, p. 1367.
32. Snieckus V., Chem. Rev., 1990, Vol. 90, p. 879.
33. Liveris M., Miller J., J. Chem. Soc., 1963, p. 3486.
34. Illuminati G., Adv. Heterocycl. Chem., 1964, Vol. 3, p. 285.
35. Shepherd R.G., Fedrick J.L., Adv. Heterocycl. Chem., 1965, Vol. 4, p. 145.
36. Mukaiyama T., Angew. Chem. Int. End. Engl., 1979, Vol. 18, p. 707.
37. Taylor E.S., Martin S.F., J. Am. Chem. Soc., 1974, Vol. 96, p. 8095.
38. McGill C.K., Rappa A., Adv.Heterocycl.Chem., 1988, Vol. 44, p. 1.
39. Giam C.S., Stout J.L., Chem. Commun., 1969, p. 142.
40. Francis R.F., Davis W., Wisener J.T., J. Org. Chem., 1974, Vol. 39, p. 59.
41. Comins D.L., O'Connor S., Adv.Heterocycl.Chem., 1988, Vol. 44, p. 199.
42. Bunting J.W., Adv. Heterocycl. Chem., 1979, Vol. 25, p.1.
43. Weber H., Adv. Heterocycl. Chem., 1987, Vol. 41, p. 275.
44. Katritzky A.R., Beltrami H., Keay J.G., Rogers D.N., Sammes M.P., Leung C.W.F., Lee C.M., Angew. Chem. Int. Edn. Engl., 1979, Vol. 18, p. 792.
45. Schiess P., Monnier C., Ringele T., Sendi E., Helv. Chim. Acta, 1974, Bd. 57, S. 1676.
46. Malhotra S.S., Whiting M.C., J. Chem. Soc., 1960, p. 3812.
47. van der Plas H.C., Roeterdink F., in The Chemistry of Triple-bonded Functional Groups, Part 1, ed. S.Patai, Z.Rappoport, Wiley-Interscience, Chichester, 1983, p. 421 (обзор).
48. May C., Moody C.J., Tetrahedron Lett., 1985, Vol. 26, p. 2123.
49. Cook J.D., Wakefield B.J., J. Chem. Soc.(C), 1969, p. 1973.
50. Minisci F., Porta O., Adv. Heterocycl. Chem., 1974, Vol. 16, p. 123.
51. Minisci F., Vismara E., Fontana F., Heterocycles, 1989, Vol. 28, p. 489.
52. Dou H.J.M., Lynch B.M., Bull. soc. chim. Fr., 1966, p. 3815.
53. Stout D.M., Meyers A.I., Chem. Rev., 1982, Vol. 82, p. 223.
54. Sausinš A., Duburs G., Heterocycles, 1988, Vol. 27, p. 291.
55. Toomey J.E., Adv. Heterocycl. Chem., 1984, Vol. 37, p. 167.
56. Keay J.E., Adv. Heterocycl. Chem., 1986, Vol. 39, p. 1.
57. Fowler F.W., J. Org. Chem., 1972, Vol. 37, p. 1321.
58. Comins D.L., Mantlo N.B., J. Org. Chem., 1986, Vol. 51, p. 5456.
59. Defoin A., Fritz H., Schmidlin C., Streith J., Helv. Chim. Acta, 1987, Bd. 70, S. 554.

60. Kobayashi Y., Kumadaki I., Adv. Heterocycl. Chem., 1982, Vol. 31, p. 169.
61. Johnson A.W., Ylid Chemistry, Acad.Press, New York, 1966.
62. McKillip W.J., Sedor E.A., Culbertson B.M., Wawzonek S., Chem. Rev., 1973, Vol. 73, p. 255.
63. Tamura Y., Ikeda M., Adv. Heterocycl. Chem., 1981, Vol. 29, p. 71.
64. Seidl H., Huisgen R., Grashey R., Chem. Ber., 1969, Bd. 102, S. 926.
65. Sasaki T., Kanematsu K., Kakehi A., J. Org. Chem., 1971, Vol. 36, p. 2978.
66. Fröhlich J., Kröhnke F., Chem. Ber., 1971, Bd. 104, S. 1621.
67. Lablache-Combier A., in Photochemistry of Heterocyclic Compounds, ed. O.Buchardt, Wiley-Interscience, New York, 1976, p. 207.
68. Tomisawa H., Hongo H., Kato H., Naraki T., Fujita R., Chem. Pharm. Bull., 1979, Vol. 27, p. 670.
69. Katritzky A.R., Dennis N., Chem. Rev., 1989, Vol. 89, p. 827.
70. Ghera E., Ben-David Y., Rapoport H., J. Org. Chem., 1981, Vol. 36, p. 2059.
71. Jones G., in Quinolines, ed. G.Jones, Wiley-Interscience, London, 1977, p. 1.
72. Dyke S.F., Kinsman R.G., in Isoquinolines, ed. G. Grethe, Wiley-Interscience, New York, 1981, p. 1.
73. Eisch J.J., Dluzniewski T., J.Org.Chem., 1989, Vol. 54, p.1269.
74. Kametani T.J., Fukumoto K., in Isoquinolines, ed. G.Grethe, Wiley-Interscience, New York, 1981, p. 139.
75. Kress T.J., Costantino S.M., J.Heterocycl.Chem., 1973, Vol. 10, p. 409.
76. Cutler R.A., Surrey A.R., Cloke J.B., J. Am. Chem. Soc., 1949, Vol. 71, p. 3375.
77. Kametani T., Kigasawa K., Hiiragi M., Chem. Pharm. Bull., 1967, Vol. 15, p. 704.
78. Popp F.D., Adv.Heterocycl.Chem., 1968, Vol. 9, p. 1.
79. Popp F.D., Adv. Heterocycl. Chem., 1979, Vol. 24, p. 187.
80. Popp F.D., Heterocycles, 1973, Vol. 1, p. 165.
81. Minter D.E., Stotter P.L., J. Org. Chem., 1981, Vol. 46, p. 3965.
82. O'Murchu C., Synthesis, 1989, p. 880.
83. Jones G., Baty J.D., in Quinolines, Part II, ed. G.Jones, Wiley-Interscience, Chichester, 1982, p. 377.
84. Albini A., Bettinetti G.F., Minoli G., Tetrahedron Lett., 1979, p. 2761.
85. Erlenmeyer H., Baumann H., Sorkin E., Helv. Chim. Acta, 1948, Bd. 31, S. 1978.
86. Sturmer D.M., in Special Topics in Heterocyclic Chemistry, eds. A.Weissberger, E.C.Taylor, Wiley-Interscience, New York, 1977, p. 441.
87. Claret P., in Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 4, ed. P.G.Sammes, Pergamon, Oxford, 1979, p. 233.
88. Jones G., Adv.Heterocycl.Chem., 1982, Vol. 31, p. 1.
89. Glover E.E., Jones G., J.Chem.Soc., 1958, p. 3021.
90. Dalton D.R., The Alkaloids, Marcel Dekker, New York, 1979, p. 122.
91. Farquhar D.F., Gough T.T., Leaver D., J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 1976, p. 341.
92. Campbell N., in Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Vol. IVG, ed. S.Coffey, Elsevier, Amsterdam, 1978, p. 1.
93. Acheson R.M., Acridines, Wiley-Interscience, New York, 1973.
94. Keene B.R.T., Tissington P., Adv.Heterocycl.Chem., 1971, Vol. 13, p. 315.
95. Kessar S., Accounts Chem.Res., 1978, Vol. 11, p. 283.
96. Blewitt H.L., in Special Topics in Heterocyclic Chemistry, eds. A.Weissberger, E.C.Taylor, Wiley-Interscience, New York, 1977, p. 117.
97. Swinbourne F.J., Hunt J.H., Klinkert G., Adv.Heterocycl.Chem., 1978, Vol. 23, p. 103.
98. Tisler M., Pure Appl.Chem., 1980, Vol. 52, p. 1611. (Азаиндолизины).

99. Balaban A.T., in New Trends in Heterocyclic Chemistry, eds. R.B.Mitra et al., Elsevier, Amsterdam, 1979, p. 79.
100. Livingstone R., in Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Vol. IVE, ed. S.Coffey, Elsevier, Amsterdam, 1977, p.1.
101. Staunton J., in Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 4, ed. P.G.Sammes, Pergamon, Oxford, 1979, (a) p. 607, (b) p. 629, (c) p. 659.
102. Yoneda S., Sugimoto T., Yoshida Z., Tetrahedron, 1973, Vol. 29, p. 2009.
103. Balaban A.T., Boulton A.J., Org. Synth., Coll. Vol. V, 1973, p. 1112.
104. Dimroth K., Reichardt C., Vogel K., Org. Synth., Coll. Vol. V, 1973, p. 1135.
105. Aihara J., J.Am.Chem.Soc., 1976, Vol. 98, p. 2750.
106. Zimmerman H.E., Grunewald G.L., Paufler R.M., Org. Synth., Coll. Vol. V, 1973, p. 982.
107. Nakagawa M. et al., Org. Synth., 1977, Vol. 56, p. 49.
108. Harris T.M., Harris C.M., Hindley K.B., Progr. Chem. Org. Nat. Prod., 1974, Vol. 31, p. 217.
109. Pirkle W.H., Dines M., J. Heterocycl. Chem., 1969, Vol. 6, p. 313.
110. DePuy C.H., Parton R.L., Jones T., J. Am. Chem. Soc., 1977, Vol. 99, p. 4070.
111. Houk K.N., Luskus L.J., J.Org.Chem., 1973, Vol. 38, p. 3836.
112. Seyferth D., White D.L., J.Organometal.Chem., 1972, Vol. 34, p. 119.
113. Märkl G., Fuchs R., Tetrahedron Lett., 1972, p. 4695.
114. Шушерина Н.П., Пилуненко В.С., ЖОрХ, 1978, Т. 14, с. 895.
115. Chapman O.L., McIntosh C.L., Pacansky J., J.Am.Chem.Soc., 1973, Vol. 95, p. 614.
116. Mullock E.B., Suschizky H., J. Chem. Soc.(C), 1967, p. 828.
117. Iacobucci G.A., Sweeny J.G., Tetrahedron, 1983, Vol. 39, p. 3005.
118. Cairns H., Cox D., Gould K.J., Ingall A.H., Suschitzky J.L., J. Med. Chem., 1985, Vol. 28, p. 1832.

6.2. ПИРРОЛЫ (обзоры см. [1—3])

6.2.1. ВВЕДЕНИЕ

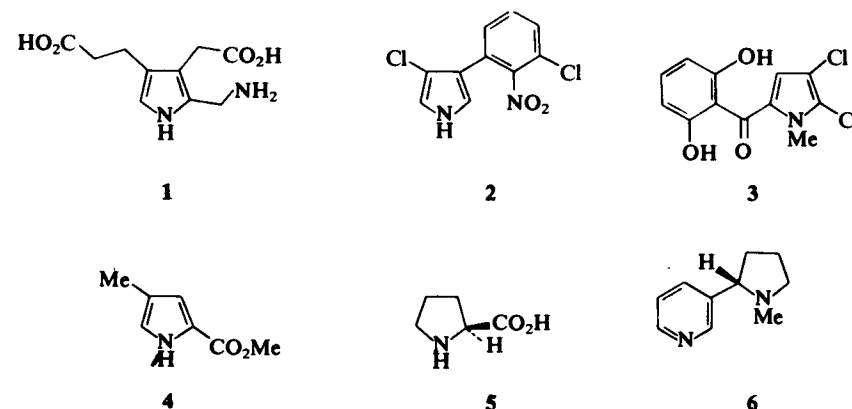
Помимо чисто теоретического интереса к пиrolам, как к ароматическим системам, они привлекают к себе внимание исследователей, поскольку входят составной частью во многие природные соединения, такие, как витамин В₁₂, пигменты желчи, гем, хлорофилл и др. Эти факторы послужили импульсом для большинства ранних работ по синтезу и реакционной способности пиrролов и связанных с ним сложных природных молекул, и до сих пор химия пиrрола остается областью активных исследований. Химию пиrрола следует изучать, основываясь на его подобии бензоидным ароматическим системам.

Строение и химические свойства гема, хлорофилла и других порфиринов в общих чертах описаны в разд. 6.2.8. Структуры некоторых важных монопиrрольных соединений показаны ниже: порфобилиноген (1) — биосинтетический предшественник природных порфиринов и витамина В₁₂; природные пиrролы пиrролнитрин (2) и пиолтеорин (3) обладают некоторой антибиотической активностью, а эфир 4 является феромоном насекомых. Среди простейших природных пиrролов наиболее важным можно назвать аминокислоту (S)-пролин (5). Алкалоид никотин (6) содержит как пиrролидиновое, так и пиридиновое кольца.

6.1. ВВЕДЕНИЕ

Настоящая глава посвящена химии одной из наиболее важных групп гетероциклов — пятичленным соединениям с одним гетероатомом. В ней будут детально рассмотрены такие соединения, как пиrрол, фуран, тиофен и их бензоаналоги. Как было показано в гл. 2, на основе физических свойств и величин энергий резонанса эти соединения в большей или меньшей степени могут быть отнесены к ароматическим. Они имеют избыток π-электронов, так как шесть электронов распределены на пяти атомах. По этой причине их химические свойства в некоторой степени похожи на свойства производных бензола с донорными заместителями, таких, как фенол и анилин. Другой моделью для сравнения могут служить сопряженные диены, замещенные в положении 1 подходящим гетероатомом. Оба типа систем нуклеофильны и предпочтительно реагируют с электрофилами, однако соединения, образующиеся при замещении в ароматических моделях и при присоединении к неароматическим системам, относятся к различным классам. Оба направления реагирования характерны для всех гетероциклов этого ряда, но предпочтительность того или иного пути определяется энергией резонанса гетероароматической системы. Наиболее схожа с анилином и фенолом система пиrрола, обладающая более высокой энергией резонанса и легко подвергающаяся реакциям электрофильного замещения. Фуран, характеризующийся низкой энергией резонанса по химическим свойствам в большей степени приближается к диенам. Тиофен, хотя и характеризуется значительной резонансной стабилизацией, вступает в реакции электрофильного замещения труднее, чем пиrрол.

Химия каждой из этих циклических систем рассмотрена отдельно в последующих разделах, хотя между ними существует много общего. При чтении этих разделов необходимо помнить о свойствах подходящих ароматических и неароматических модельных систем, чтобы постоянно проводить с ними аналогии.



Пиrрол представляет собой жидкость с т. кип. 129 °С, темнеющую на воздухе и свету. Его строение и большинство физических свойств рассмотрены в гл. 2. Дипольный момент полярной молекулы пиrрола направлен от азота к углероду и лежит в интервале

11,55—3,0 Д в зависимости от природы растворителя и его способности образовывать водородные связи.

6.2.2. СИНТЕЗ КОЛЬЦА

Для построения пиррольного кольца чаще всего применяют разнообразные реакции замыкания цикла. Три из них уже упоминались в гл. 4: синтез Пааля—Кнорра (разд. 4.2.1), синтез Кнорра (табл. 4.4) и циклизация изонитрилов (табл. 4.8).

Наиболее важным и широко используемым методом служит синтез Кнорра. Классический пример реакции показан на рис. 6.1. В реакции участвуют две молекулы ацетоуксусного эфира. Из одной нитрозированием и восстановлением *in situ* получают аминокетон, который затем реагирует со второй молекулой. Этот метод делает доступным дикарбэтоксипиррол 7 и многие другие пирролы, особенно те, которые применяют в синтезе порфирина. Использование в синтезе Кнорра бензильного или *трет*-бутилового эфира вместо этилового облегчает последующее удаление алкоксикарбонильных групп.

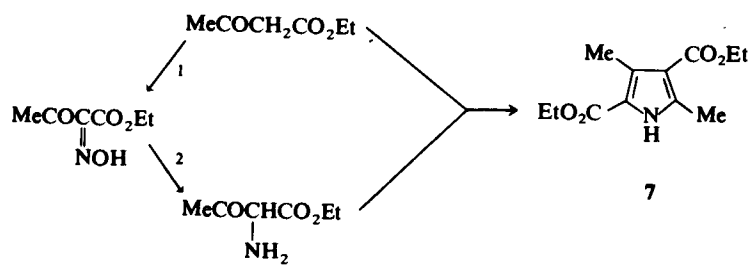
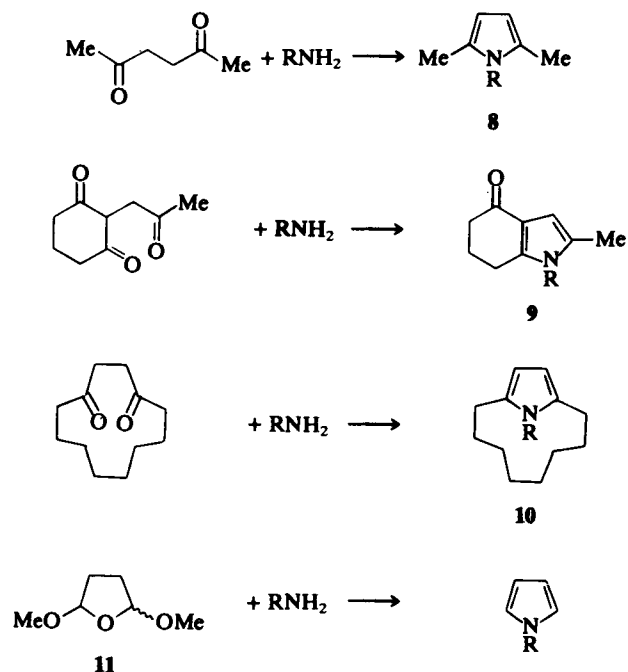


Рис. 6.1. Синтез пиррола по Кнорру с использованием ацетоуксусного эфира [4]. Реагенты: 1 — NaNO_2 , MeCO_2H ; 2 — Zn , MeCO_2H .

Реакцию также можно проводить с использованием заранее приготовленных аминокетонов, что делает возможным некоторые структурные вариации, а алкил- или арилзамещение по аминогруппе приводит к получению N-замещенных пирролов. Для достижения значительных выходов в синтезе таких пирролов необходимо использовать активированные двумя акцепторными группами метиленовые компоненты. В то же время необходимо отметить, что число таких соединений достаточно ограничено.

Синтез Пааля—Кнорра (получение пирролов из 1,4-дикарбонильных соединений) служит очень хорошим методом, если подхо-

дящие дикарбонильные соединения легко доступны. Аммиак, первичные амины, гидроксилмины и гидразины могут выступать в качестве азотной компоненты. Этим методом удобно получать 2,5-диметилпирролы из гександионов-2,5. Из-за простоты реакции ее применяют для защиты первичных аминов [5]; амины RNH_2 можно регенерировать из диметилпирролов 8 реакцией с гидроксидом гидроксилмина. Метод Пааля—Кнорра также дает возможность получать конденсированные пирролы типа 9 [6] и пирролы с алкильным мостиком типа 10 [7]. Для синтеза 1-замещенных пирролов используют реакцию аминов с циклическим ацеталем — 2,5-диметокситетрагидрофураном (11) [8, 9] (см. разд. 6.3.6).



Синтез Ганча представляет собой реакцию α -галогенкетона с β -кетозэфиром и аммиаком (рис. 6.2). Метод используется для получения некоторых эфиров 2,5-диалкилпиррол-3-карбоновых кислот, хотя следует заметить, что α -галогенкетоны могут реагировать с β -кетозэфирами с образованием фуранов (синтез фуранов по Фейсту—Бенари; см. гл. 4, табл. 4.3, пример 3), что является нежелательной побочной реакцией.

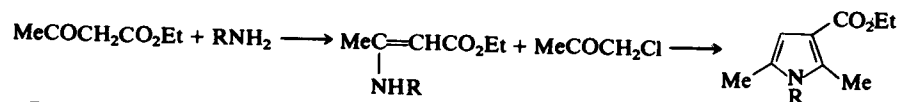
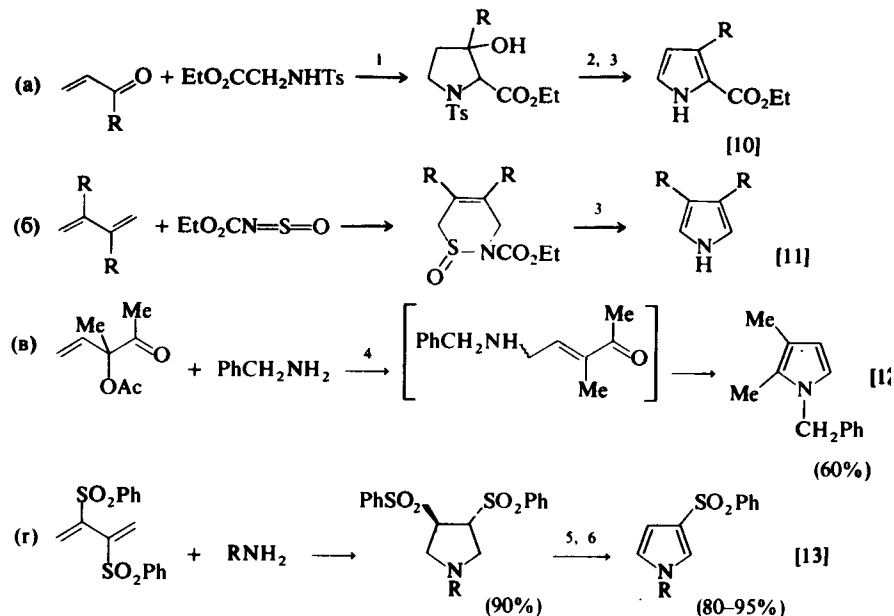


Рис. 6.2. Синтез пирролов по Ганчу.

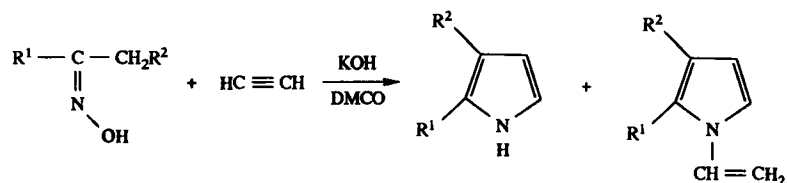
Другие методы*

Недостаток этих классических методов — невозможность прямого получения 2- и 2,5-незамещенных пирролов. Некоторые из со-

Рис. 6.3. Примеры синтезов пирролов со свободным α -положением.

Реагенты: 1 — *tert*-BuOK; 2 — POCl₃/пиридин; 3 — NaOR; 4 — катализатор Pd(PPh₃)₄; 5 — NaOMe; 6 — 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон.

* В России был открыт принципиально новый метод синтеза пирролов, заключающийся во взаимодействии кетоксимов с ацетиленом в суперосновных средах (например, KOH—DMCO) — реакция Трофимова.



(См., например, Трофимов Б.А., Михалева А.И., N-Винилпирролы, Наука, Новосибирск, 1984). — Прим. ред.

временных методов синтеза позволяют до некоторой степени преодолеть это ограничение. Одним из примеров служит циклизация изонитрила, показанная в гл. 4, табл. 4.8; другой путь приведен на рис. 6.3. Третий метод включает использование π -аллилпалладиевого комплекса.

Другие методы получения пирролов, дигидропирролов и пирролидинов уже упоминались ранее (см. гл. 4, табл. 4.6, 4.9, 4.11, 4.17, 4.21, 4.25; рис. 4.15 и 4.38).

6.2.3. КИСЛОТНОСТЬ И РЕАКЦИИ МЕТАЛЛИРОВАНИЯ

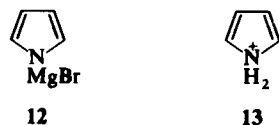
Пиррол представляет собой слабую кислоту, сравнимую по силе со спиртами; в водном растворе $pK_a = 17,5$. Значение pK_a существенно понижается при наличии электроакцепторных групп в положениях 2 и 5 (например, 2-нитропиррол имеет pK_a 10,6). Натриевая или калиевая соль пиррола может быть получена реакцией пиррола с амидом металла в жидком аммиаке или с металлом в инертном растворителе. Магнелиевое производное 12 получают взаимодействием пиррола с этилмагнийбромидом в эфире; действием алкиллития синтезируют 1-литийпиррол. N-Металлированные пирролы применяются для проведения контролируемых реакций электрофильного замещения (разд. 6.2.4). Их свойства определяются степенью ковалентности связи азот—металл. Все зависит от природы металла и способности растворителя стабилизировать катион металла (можно сравнить с влиянием катиона металла и растворителя на свойства енолят-анионов, основные тенденции очень похожи). Так, натриевая и калиевая соли пиррола — ионные соединения, тогда как в литиевом и магниевом производных преобладает ковалентная связь, если только не присутствует дипольный апротонный растворитель, такой, как гексаметилфосфортриамид.

N-Замещенные пирролы можно селективно металлировать по положению 2 алкиллитиевыми реагентами (обзор см. [14]). Такие 2-литийпирролы служат интермедиатами для дальнейшего замещения (разд. 6.2.5).

6.2.4. ЗАМЕЩЕНИЕ ПО АТОМУ АЗОТА

Пиррол способен к быстрому обмену протона у атома азота в нейтральных, основных или кислых средах, тогда как обмен у атома углерода происходит гораздо медленнее. В кислотах происходит кинетически контролируемое протонирование по атому азота с об-

разованием катиона 13, который, по-видимому, ассоциируется с одной или более молекулами воды, но это соединение нестабильно и быстро превращается в исходное. N-Замещенные производные легко получить только при взаимодействии пиррил-анионов с электрофилами.



N-Замещению способствует использование натриевой или калиевой соли, диплярного апротонного растворителя или соразстворителя и жесткого электрофила. Исходя из калиевой соли, можно получить исключительно 1-ацил-, 1-сульфо- и 1-силлилпроизводные пиррола. Пиррол можно также проацетилировать в мягких условиях, например, в присутствии имидазола, который является слабым основным катализатором. Алкилирование калиевой соли обычно проходит по положению 1. Простое алкилирование можно проводить в мягких условиях, используя в качестве основания *tert*-BuOK, а катализатора – 18-краун-6 [15]. К 1-замещенным пирролам приводит также сопряженное присоединение пиррил-аниона к α , β -непредельным кетонам и нитрилам. N-Литийпиррол и магниевое производное 12 алкилируются в обычных условиях по углероду, если не использовать растворитель, сильно сольватирующий катион металла. Пирролы с электроноакцепторными заместителями в кольце замещаются по атому азота гораздо легче, чем сам пиррол.

6.2.5. ЗАМЕЩЕНИЕ ПО АТОМУ УГЛЕРОДА

Пиррол представляет собой электроноизбыточную систему и поэтому легко вступает в реакции с широким набором электрофилов. Замещение преимущественно идет по положению 2, хотя можно получить и продукты замещения по положению 3 и полизамещенные соединения.

Атака пиррола электрофилом E^+ приводит к образованию продуктов замещения по положениям 2 и 3 через образование катионов 14 и 15. Переходное состояние может быть представлено с помощью одного из этих интермедиатов. Замещение по положению 2 предпочтительнее, так как положительный заряд в интермедиате 14 более эффективно делокализован, чем в интермедиате 15, и, следовательно, переходное состояние 14 ниже по энергии. Резонансные

формы, показанные на рис. 6.4, иллюстрируют степень делокализации в обоих катионах. Заметим, что атака по атому азота привела бы к образованию катиона, аналогичного 13, в котором заряд эффективно локализован на азоте (см. гл. 2, разд. 2.4 и рис. 2.19).

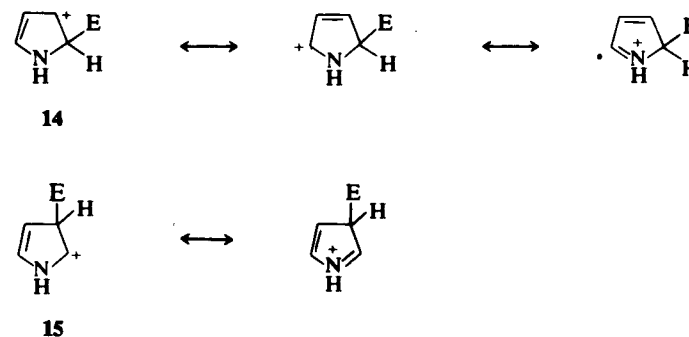


Рис. 6.4. Интермедиаты при электрофильном замещении пиррола.

«Раннее» переходное состояние скорее напоминает реагент, чем интермедиат. «Граничные орбитали» должны иметь решающее значение в определении места первоначальной атаки электрофилом π -системы. Высшая занятая молекулярная орбиталь пиррола имеет наибольшие коэффициенты на углеродных атомах C-2 и C-5, как показано в гл. 2, рис. 2.7, что также приводит к преимущественному замещению по положению 2, а не 3.

Предпочтительность электрофильной атаки по положению 2 можно проиллюстрировать на примере протонирования пиррола в сильноокислой среде. Основной протонированной частицей в этих условиях будет катион 16, для которого $pK_a = -3,6$. Для альтернативного катиона 17, образующегося при протонировании по положению 3, рассчитанная величина $pK_a = -5,9$; следовательно, очень мала вероятность его присутствия в равновесии. На практике при обработке простых пирролов сильными кислотами образуются полимеры, которые получают за счет образования протонированной частицы типа 17. Хотя этот катион присутствует в очень низкой концентрации, он обладает гораздо большей реакционной способностью, чем катион 16, и атакует как электрофил непротонированную молекулу пиррола. В результате этой реакции образуется новая электрофильная частица, которая может дальше реагировать с другой молекулой пиррола; в конце концов, в результате последовательности этих реакций образуется полимер.



В других реакциях электрофильного замещения пиррол проявляет себя как очень нуклеофильное ароматическое соединение. Так, пиррол ацетируется в отсутствие катализатора, в мягких условиях дает 2,3,4,5-тетрахлорпиррол и реагирует с солями диазония. В этом отношении он напоминает фенол или ароматические амины; было показано, что пиррол более активен, чем N,N-диметиланилин, в реакциях азосочетания.

Эти и некоторые другие примеры электрофильного замещения в пирроле представлены в табл. 6.1. Реагенты следует подбирать таким образом, чтобы оградить пиррол от действия сильных кислот, которое приводит к его полимеризации.

Таблица 6.1. Электрофильное замещение в пирроле

| Вводимые функциональные группы | Реагенты и условия | Продукты реакции | Литература |
|--------------------------------------|--|------------------|----------------|
| NO ₂ | HNO ₃ , (MeCO) ₂ O, 20° C | 2- н 3- (14:1) | 1, 16 |
| Cl | SOCl ₂ , эфир | 2- н 2,5- | 1 |
| Br | N-Бромсукцинимид | 2- | 17 |
| CHO | MeC≡N ⁺ Me, BF ₄ ⁻ затем вода | 2- | 1 ^a |
| COMe | MeC≡N ⁺ Me, BF ₄ ⁻ затем вода | 2- | 18 |
| COCH ₂ Cl | Me ₂ NCOCH ₂ Cl, POCl ₃ | 2- | 1, 19 |
| CH ₂ CH ₂ COMe | H ₂ C=CHCOMe, BF ₃ | 2- н 2,5- | 1 |
| CH ₂ NMe ₂ | CH ₂ O, Me ₂ NH, H ⁺ | 2- | 1 ⁶ |
| SO ₃ H | SO ₃ -пиридин, 100 °C | 2- | 1 |
| MeS | MeSCl, K ₂ CO ₃ | 2- н 2,5- | 1 |
| N = NPh | PhN ₂ ⁺ Cl ⁻ | 2- | 1 |

^a Реакция Вильсмейера; электрофилом служит катион CHCl = N⁺Me₂, формильная группа образуется при гидролизе.

⁶ Реакция Маннинга, электрофилом служит катион H₂C = N⁺Me₂.

Особенно важной в химии пиррола можно назвать реакцию формилирования, так как пиррол-2-карбоксальдегиды используются в синтезах порфирина. Для введения формильной группы широкое

применение нашла реакция Вильсмейера. Близка ей реакция ацилирования по Губену—Хёшу, в которой взаимодействие RCN и HCl приводит к электрофилу RC = NH⁺. Этот электрофил может атаковать разнообразные пирролы (в том числе дезактивированные заместителями) с образованием после гидролиза ацилированных пирролов. Родственная реакция, в которой предварительно полученная нитрильная соль используется в качестве электрофила, представлена в табл. 6.1.

Другой важный тип электрофильного замещения — реакции с альдегидами и кетонами в присутствии кислого катализатора. В случае пиррола эти реакции часто приводят к образованию полимеров, хотя реакция Эрлиха (рис. 6.5) применима как для самого пиррола,

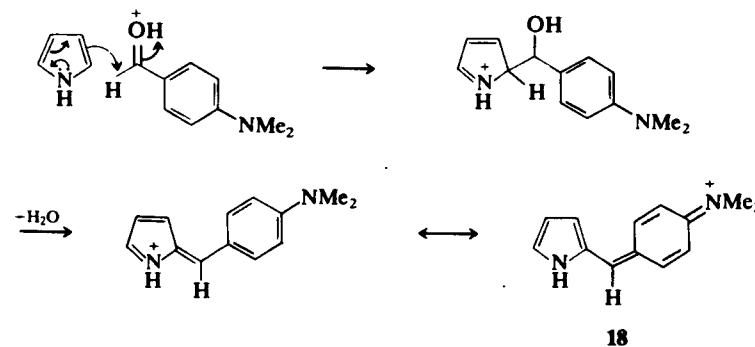
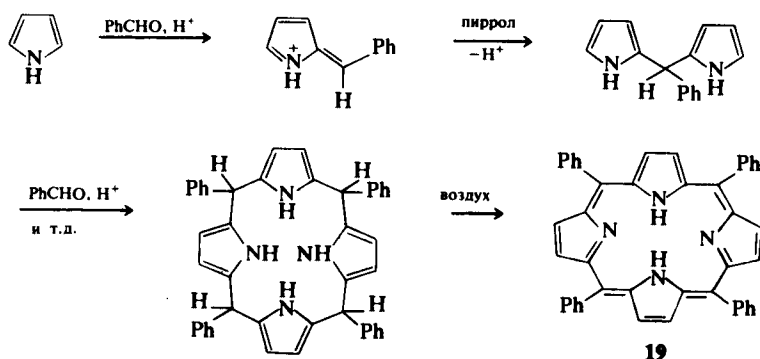
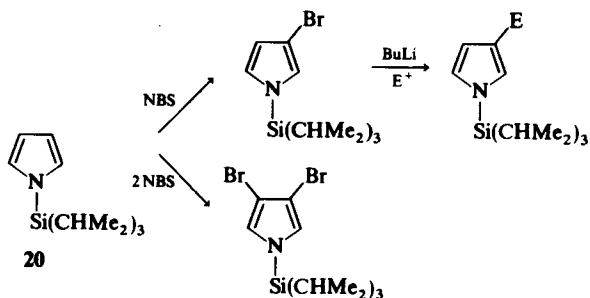


Рис. 6.5. Реакция Эрлиха для пирролов.

рола, так и для его замещенных аналогов и иллюстрирует основное направление таких процессов. Реакция 4-диметиламинобензальдегида и соляной кислоты с пирролом (или алкилпирролом со свободным положением 2 или 3) дает пурпурное окрашивание, которое обусловлено образованием катиона 18. С простейшими альдегидами и кетонами также образуется катион такого типа, но затем он электрофильно атакует вторую молекулу пиррола. Последовательность этих реакций для 5-незамещенного пиррола может в конечном итоге привести к образованию полимера. В некоторых случаях из реакций пиррола с альдегидами и кетонами может быть выделен циклический тетрамер; например, при взаимодействии пиррола с бензальдегидом в кислой среде в присутствии кислорода воздуха с низким выходом получают тетрафенилпорфирин (19) [20].



Влияние заместителей на реакционную способность и на направление электрофильного замещения можно легко предсказать. Электронодонорный заместитель в положении 2 направляет электрофильную атаку по положению 3 или 5, тогда как электроноакцепторная группа – в основном по положению 4 и в незначительной степени по положению 5. Заместители при атоме азота оказывают гораздо меньшее влияние. Объемные или сильно электроноакцепторные заместители предпочтительно ориентируют электрофильное замещение в положение 3 (обзор см. [21]). Например, формилирование 1-*трет*-бутилпиррола по реакции Вильсмейера и бензоилирование 1-бензолсульфонилпиррола по Фриделю—Крафтсу (в присутствии AlCl_3) приводит к образованию 3-замещенных соединений. Последняя реакция нашла широкое применение в связи с легкостью последующего удаления 1-бензолсульфонильной группы. Часто в синтезах используется силилированный пиррол **20**, так как он моно- и дибромируется исключительно по β -положениям [22]. N-Силилированные бромопирролы используют для получения других β -замещенных пирролов путем замены атома брома на литий с последующим удалением легко уходящей силильной группы.



Наличие сопряженной электроноакцепторной группы в цикле понижает реакционную способность пирролов по отношению к электрофилам и позволяет лучше контролировать замещение. Например, метиловый эфир пиррол-2-карбоновой кислоты при взаимодействии с бромом в присутствии железа в качестве катализатора дает в основном продукт монобромирования: образуется смесь 4- и 5-бромпроизводных в соотношении 3:1 и 5% дибромпроизводного.

1-Пиррилмагнийгалогениды реагируют с электрофилами в неполярных растворителях с образованием в основном 2-замещенных, хотя также часто получают 3- и дизамещенные соединения. В качестве примеров можно привести преимущественное образование 2-метилпиррола в реакции с метилиодидом и другими метилирующими агентами и пиррол-2-карбоксальдегида – в реакции с этилформиатом. Удобный способ получения 2-ацилпирролов основан на подобном типе замещения (рис. 6.6).

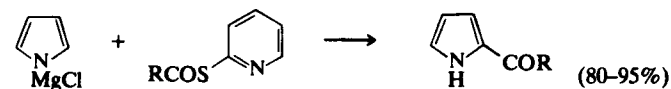


Рис. 6.6. Ацилирование 1-пиррилмагнийхлорида [23].

Литирование N-замещенных пирролов по положению 2 позволяет вводить в это положение заместители в специфических и контролируемых условиях [24, 25]. 2-Литийпроизводное 1-(диметиламино)пиррола может быть проалкилировано альдегидами с хорошим выходом. При взаимодействии 2-литийпроизводного 1-

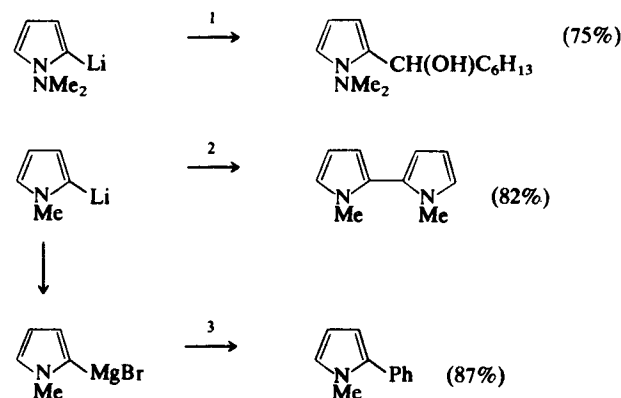


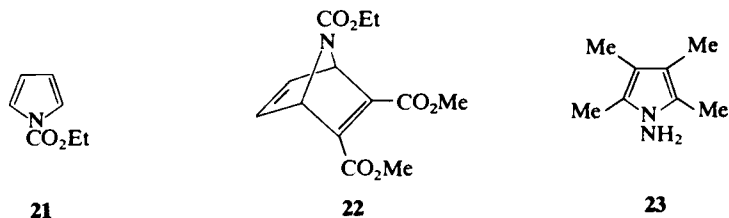
Рис. 6.7. Использование 2-литийпирролов для специфического замещения. Реагенты: 1 — гепталь; 2 — NiCl_2 , 3 — PhBr , PdCl_2 , $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2$.

метилпиррола с диоксидом углерода происходит специфическое карбоксилирование по положению 2. Это соединение также может вступать в реакции сочетания и кросс-сочетания с образованием 2-арилпирролов. Примеры таких процессов приведены на рис. 6.7.

6.2.6. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ И ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

Будучи электроноизбыточным гетероциклическим соединением, пиррол восстанавливается с большим трудом. Он устойчив при восстановлении по Бёрчу (щелочными металлами в жидком аммиаке), а каталитическое гидрирование до пирролидинов обычно происходит при высокой температуре и давлении (типичные условия – 70 атм, 150–200 °С, Ni-Ренея в качестве катализатора). Исключением составляет *N*-мет-бутоксикарбонилпиррол, который гидрируется при комнатной температуре и атмосферном давлении [26]. Наоборот, окисление проходит довольно легко. Пиррол и простые алкилпирролы образуют нерастворимые полимеры при взаимодействии с пероксидом водорода в кислой среде и с некоторыми другими окислителями. Анодное окисление пиррола в разбавленной кислоте также приводит к полимеризации по катион-радикальному механизму. Простые пирролы также подвержены разложению под действием молекулярного кислорода на свету, что может быть результатом цепной радикальной реакции, инициируемой присоединением перокси-радикалов к пирролу.

Пирролы не вступают в обычную реакцию Дильса—Альдера, а предпочтительно реагируют с диенофилами по типу сопряженного присоединения (табл. 6.1). Известно несколько исключений; так, *N*-этоксикарбонилпиррол (21) взаимодействует с ацетилендикарбонным эфиром с образованием циклоаддукта 22. *N*-Аминопиррол 23 и родственные ему соединения также вступают в реакцию циклоприсоединения с ацетилендикарбонным эфиром [27].



Пирролы также подвергаются фотохимическому [2+2]-циклоприсоединению. Реакция 1-метилпиррола с диалкилкетонами

приводит к образованию 3-замещенных карбинолов, вероятно, через оксетановый интермедиат (рис. 6.8) [28]. Эта реакция может служить альтернативой электрофильному замещению для введения заместителя в положение 3.

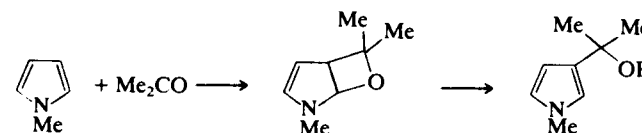


Рис. 6.8. Фотоприсоединение кетонов к 1-метилпирролу.

Пирролы могут также вступать в реакции циклоприсоединения с карбенами по связи С-2 – С-3, но аддукты нестабильны и реагируют дальше. Например, при добавлении дихлорокарбена к 2,5-диметилпирролу в апротонных условиях получают с хорошим выходом 3-хлоро-2,6-диметилпиридин (рис. 6.9) [29]. Подобные реакции пиррола и метилпирролов могут быть проведены в газовой фазе при нагревании с парами хлороформа [30].

Взаимодействие пиррола и *N*-алкилпирролов с гидросиламином в кислой среде приводит к раскрытию цикла (см., например, [5]). Реакция, по-видимому, идет через нуклеофильную атаку гидросиламином катиона 17.

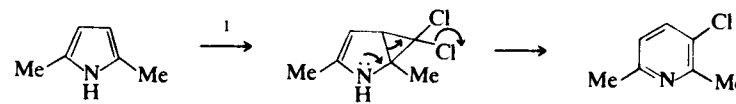


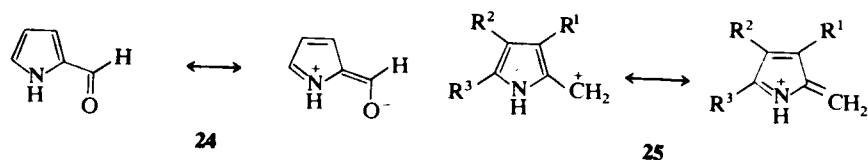
Рис. 6.9. Реакция 2,5-диметилпиррола с дихлорокарбеном.
Реагент: 1 — $\text{Cl}_2\text{CCO}_2^- \text{Na}^+$, нагревание.

6.2.7. СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРРОЛОВ

Циклическая система пиррола выступает в качестве прекрасного донора π -электронов, и это оказывает влияние на свойства заместителей в кольце.

Пирролкарбоксальдегиды отличаются от большинства ароматических и алифатических альдегидов своей низкой реакционной способностью по отношению к нуклеофилам. Некоторые типичные для альдегидов реакции, такие, как образование циангидринов и восстановление фелинговой жидкости, не проходят для пиррол-2- и пиррол-3-карбоксальдегидов, а другие типичные для карбонильных

соединений реакции протекают крайне медленно. Карбонильную группу дезактивирует π -электронная система кольца, как показано для пиррол-2-карбоксальдегида (24).



Как и следовало ожидать, существует значительный барьер вращения формильной группы [около 11 ккал/моль (46 кДж/моль) в 1-алкилпиррол-2-карбоксальдегидах] [31] и частота валентных колебаний карбонильной группы понижена (1667 см^{-1} для пиррол-2-карбоксальдегида). Показано, что наиболее стабилен *син*-конформер.

2-Гидроксиметилпирролы неустойчивы к кислой среде, так как образуют катионы 25, которые в дальнейшем атакуют другую молекулу пиррола, в результате чего получаются полимеры; исключения составляют полностью замещенные пирролы. Аналогично, повышенная реакционная способность 2-ацетоксиметил-, 2-хлорометил- и 2-бромометилпирролов по отношению к нуклеофилам может быть обусловлена образованием подобного катиона. Такой тип катиона выступает в качестве интермедиата в реакциях сочетания пирролов, которые используют для синтеза порфирина (рис. 6.10) [32].

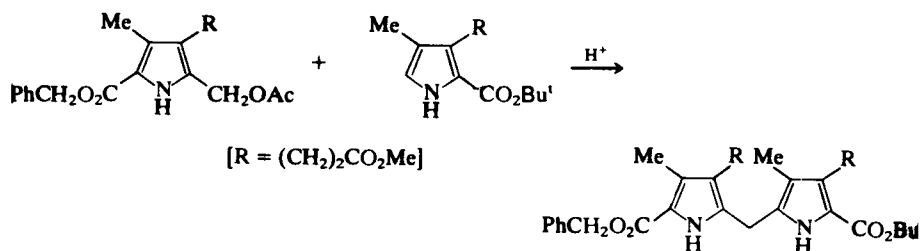


Рис. 6.10. Сочетание пирролов через ацетоксиметилпроизводное.

2-Метилпирролы легко галогенируются в боковую цепь, и их можно ацетоксилировать действием ацетата свинца(IV), тогда как 3-метилпирролы в данных условиях не реакционноспособны. Эти реакции оказались полезными для селективной функционализации метильных групп в положении 2 легко доступных пирролов, получаемых, например, по реакции Кнорра.

Пирролкарбоновые кислоты легко декарбоксилируются, особенно при наличии электронодонорных заместителей. Многие такие кислоты декарбоксилируются при температуре плавления. Бромирование пиррол-2-карбоновых кислот может также приводить к декарбоксилированию и замене карбоксильной группы на атом брома. Некоторые *трет*-бутиловые эфиры пирролкарбоновых кислот раскрывают цикл в кислой среде. Возможный механизм кислотно катализируемого разложения пиррол-2-карбоновой кислоты представлен на рис. 6.11.

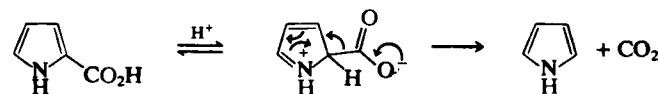
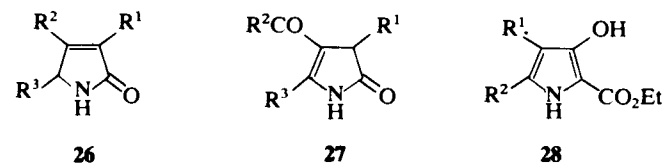


Рис. 6.11. Декарбоксилирование пиррол-2-карбоновой кислоты.

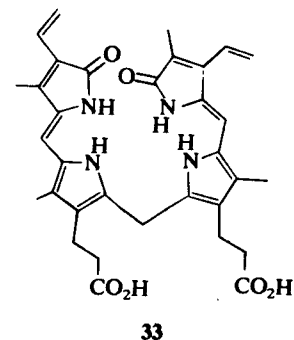
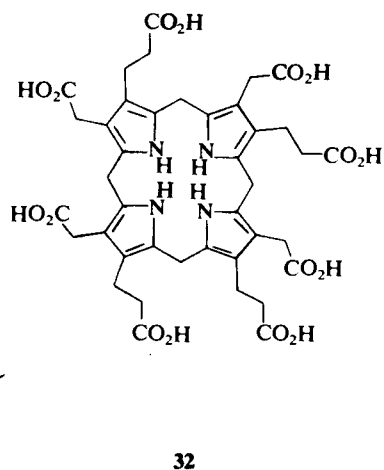
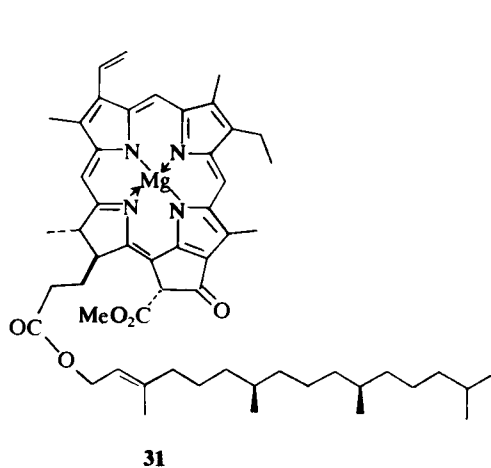
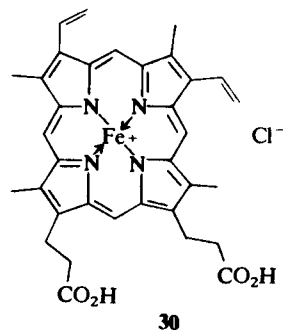
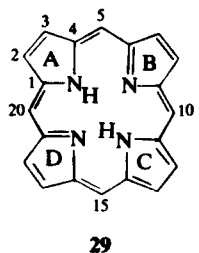
Гидроксипирролы хорошо известны, но их нельзя рассматривать как аналоги фенолов. Они существуют преимущественно в таутомерных кето-формах (см. гл. 2, разд. 2.5). Предпочтителен таутомер 26 с двойной 3,4-связью; при наличии в положении 4 ацетильной группы преобладает таутомер 27, в котором возможно сопряжение неподеленной пары электронов атома азота и карбонильной группы. Гидрокси- и амно-таутомеры существуют лишь в том случае, когда по соседству находятся заместители, способные образовывать внутримолекулярные водородные связи, как, например, в структуре типа 28 и в примере 1 в табл. 4.6 (гл. 4).



6.2.8. ПОРФИРИНЫ И РОДСТВЕННЫЕ ПИРРОЛУ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ (обзор см. [33])

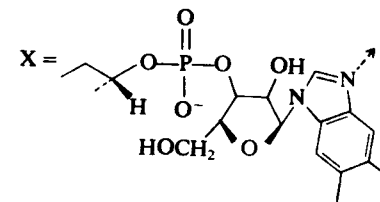
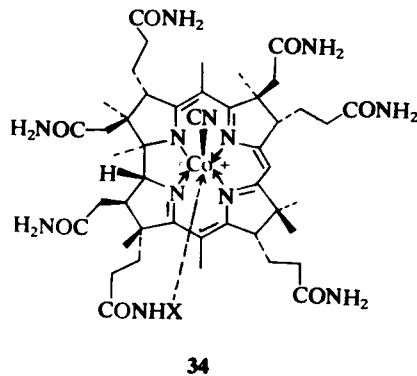
Порфириновая система представляет собой макроцикл, в котором четыре пиррольных фрагмента соединены одноуглеродными мостиками по положениям 2 и 5. Такая структура полностью ненасыщена, и для нее на основании данных спектров ЯМР доказано существование кольцевого тока. Сигналы атомов водорода в положениях 5, 10, 15 и 20 (так называемых *мезо*-положениях) проявляются при 10 м.д., тогда как сигналы двух протонов при атомах азота смещены в сильное поле и резонируют от -2 до -5 м.д.

Четыре атома азота идеально расположены для хелатирования катионов металлов, и порфирины легко образуют комплексы со многими металлами. Порфирины встречаются в природе в виде металлокомплексных соединений. Наиболее важным можно назвать гемин (гем, 30) – ответственный за транспорт кислорода компонент гемоглобина. Близка по строению молекула хлорофилла *a* (31), в которой одна связь в кольце D насыщена (такая дигидропорфириновая циклическая система называется *хлорин*). Эти соединения играют важную роль в организмах животных и растений; их основным биосинтетическим предшественником служит циклический тетрапиррол уропорфириноген-III (32), который в свою очередь образуется из четырех молекул порфобилиногена (1). Интересная особенность структуры соединения 32 состоит в том, что в то время как три из четырех пиррольных фрагментов имеют



заместители, присоединенные с помощью чередующихся «коротких» и «длинных» углеродных цепей, у четвертого пиррольного фрагмента – обратный порядок присоединения заместителей. Любопытно было разгадать, каким образом эта циклическая система образуется в природе. Было установлено, что четыре порфобилиногеновых фрагмента соединяются в определенном порядке, образуя линейный тетрапиррол, а обращение четвертого фрагмента происходит на стадии циклизации [34].

Пигменты желчи образуются в результате окислительного разложения гема. Один из них – билирубин-IX α (33), желтый пигмент, ответственный за характерное желтое окрашивание кожи при желтухе. Циклическая система *коррина* схожа с порфиринами, но имеет в кольце на один атом углерода меньше. Наиболее важный коррин – витамин B₁₂ (34), недостаток которого в организме человека приводит к злокачественной анемии. Уропорфириноген-III, будучи также предшественником витамина B₁₂, позволяет установить явную связь между биосинтезом основных порфиринов и корринов.

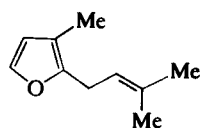


6.3. ФУРАНЫ (обзоры см. [35, 36])

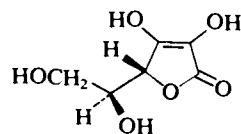
6.3.1. ВВЕДЕНИЕ

Фурановая циклическая система обнаружена во многих природных соединениях либо в виде ненасыщенной структуры, либо в восстановленной или частично восстановленной формах. Фуран-2-карбоксальдегид (фурфурол) можно легко и в больших количествах получить кислотным гидролизом отходов переработки зерновых культур. Углеводы, содержащиеся в таком сырье (например, кочерыжки початков кукурузы), подвергаются кислотному гидролизу с образованием пентоз, которые в свою очередь при действии кислоты превращаются в фуран-2-карбоксальдегид. Альдегид обычно используют как исходный материал для синтеза других простых фуранов. Этот промышленный метод получения фуранов необычен тем, что основан на постоянно возобновляемом сырье, в отличие от нефти, газа или угля.

Большинство природных соединений, содержащих полностью ненасыщенное фурановое кольцо, носят терпеноидный характер. В качестве примера можно привести дизамещенный фуран 35, входящий в состав розового масла. Фураны, встречающиеся в природе в восстановленном или иным образом модифицированном виде, включают в себя углеводы, такие, как рибоза и дезоксирибоза – компоненты нуклеиновых кислот, и некоторые типы ненасыщенных γ -лактонов (обзор см. [37, 38]), например, аскорбиновая кислота (витамин С) (36). Некоторые производные фурана используются в качестве химиотерапевтических средств. Семикарбазон 5-нитрофуран-2-карбоксальдегида обладает бактерицидным действием. О создании противоязвенных препаратов уже говорилось в гл. 1. В качестве одного из таких средств применяют производное фурана ранитидин.



35



36

Фуран – легко растворимая в воде жидкость с т. кип. 31 °С. Дипольный момент (0,72 Д) имеет «нормальное» направление с от-

рицательным зарядом на гетероатоме в отличие от пиррола. Структура и некоторые физические свойства фурана приведены в гл. 2.

6.3.2. СИНТЕЗ КОЛЬЦА

Фуран-2-карбоксальдегид, будучи легкодоступным, используется в качестве исходного материала для синтеза других простых фуранов. Его можно декарбонилировать нагреванием в газовой фазе, а также восстанавливать, окислять и вводить заместители. Однако 3-, 4- и полизамещенные фураны можно синтезировать только из ациклических предшественников. Существует два классических метода синтеза фуранового кольца: циклизация 1,4-дикарбонильных соединений (синтез Паалю—Кнорра) и реакция α -галогенкетонов с 1,3-дикарбонильными соединениями (синтез Фейста—Бенари). Первый из них аналогичен синтезу Паалю—Кнорра для пирролов, описанному в разд. 6.2.2, а второй приведен в гл. 4, табл. 4.3 (реакция 3). Метод Паалю—Кнорра включает использование кислотного катализатора для осуществления циклизации (рис. 6.12); в качестве

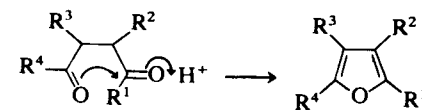
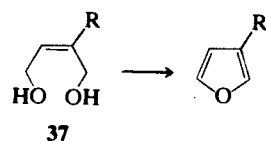


Рис. 6.12. Синтез фурана по Паалю—Кнорру.

катализаторов используют серную кислоту, P_2O_5 , $ZnCl_2$ и кислую ионообменную смолу (Амберлит 15) [39]. Ограничение метода, как и в случае пирролов, связано с малой доступностью замещенных подходящим образом 1,4-дикарбонильных компонентов. Синтез Фейста—Бенари – хороший метод для получения эфиров фуран-3-карбоновых кислот, в котором в качестве галогено-карбонильной компоненты используют α -галогеноальдегид, как, например, хлорацетальдегид. В качестве современной альтернативы методу Фейста—Бенари используют взаимодействие алленилсульфониевых солей с 1,3-дикарбонильными соединениями, как показано в гл. 4, табл. 4.3, реакция 4.

Эффективным методом получения 3-замещенных фуранов можно считать окислительную циклизацию *Z*-бутендиола-1,4 37 под действием хлорохромата пиридиния [40]. Диолы 37 получают купратным присоединением к диметилловому эфиру ацетилендикарбоновой кислоты с последующим восстановлением эфирных групп.



Система фурана также может быть получена радикальным замыканием цикла (гл. 4, рис. 4.14) и 1,3-диполярным циклоприсоединением карбонилилидов (гл. 4, разд. 4.3.2). Другие методы синтеза фуранов описаны в последующих разделах. Один из них включает реакцию Дильса—Альдера простейших фуранов (разд. 6.3.5), а другой — циклоприсоединение оксазола (гл. 8, разд. 8.5).

6.3.3. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

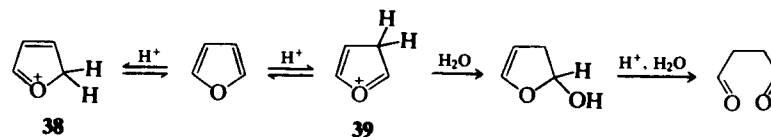
Электроноизбыточная молекула фурана реагирует с электрофилами в некоторых аспектах аналогично пирролу (см. разд. 6.2.5). Основные отличия заключаются в следующем:

1. Фуран значительно менее ароматичен, чем пиррол, и, следовательно, имеет гораздо большую склонность к образованию с электрофилами продуктов присоединения, а не замещения. Даже в случае получения продуктов замещения продукты присоединения, как было показано, могут иногда выступать в качестве интермедиатов.

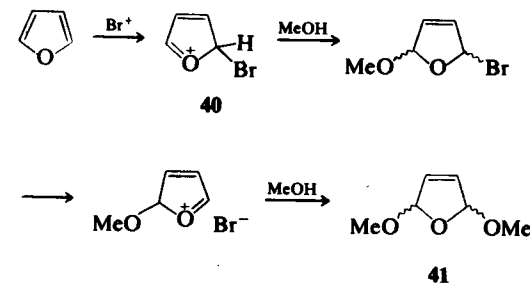
2. Замещение по положению 2, как и для пиррола, преобладает над 3-замещением, но с гораздо большей степенью селективности. Например, обе циклические системы подвергаются трифтороацетилированию ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{COMe}$, 75°C), но для пиррола соотношение 2- и 3-замещенных изомеров составляет 6:1, а для фурана оно равно 6000:1 [41].

3. Фуран менее реакционноспособен в отношении электрофилов, чем пиррол (фактор скорости составляет 10^5), хотя гораздо более активен, чем бензол.

Обработка фурана концентрированной серной кислотой или хлоридом алюминия приводит к полимеризации. Фуран и алкилфураны полимеризуются или раскрываются при нагревании в водных растворах минеральных кислот, до некоторой степени аналогично эфирам енолов. Наиболее легко фуран протонируется по положению 2, что подтверждено изучением дейтерообмена, а доказательства возможности протекания этого процесса по положению 3 отсутствуют [42]. Таким образом, как и в случае пиррола, катион 38 более стабилен, чем катион 39, и образуется быстрее. Раскрытие цикла может происходить при атаке катиона 39 молекулой воды.



Фуран можно превратить в 2-бромофуран с хорошим выходом взаимодействием с диоксандибромидом при -5°C . При бромировании фурана при -50°C в сероуглероде образуется смесь продуктов присоединения брома [43]. Это означает, что бромирование может происходить по механизму присоединения — элиминирования, и, несомненно, существует тенденция первоначальной атаки катиона 40 нуклеофилами с последующей потерей протона. Если эту реакцию проводить в метаноле при -10°C , получают ацеталь 41 с небольшим выходом. Это также обусловлено протеканием присоединения по типу, характерному для неароматических систем.



Следовательно, если фуран подвергают электрофильной атаке в присутствии нуклеофила, следует ожидать образования продуктов присоединения, особенно при низких температурах, но затем они могут подвергаться элиминированию с образованием продуктов замещения. В отсутствие нуклеофила промежуточный катион депротонируется и замещение идет обычным способом. Это можно проиллюстрировать реакцией нитрования фурана, которое может идти как по механизму присоединения — элиминирования, так и по механизму нормального электрофильного замещения в зависимости от выбора реагента (рис. 6.13).

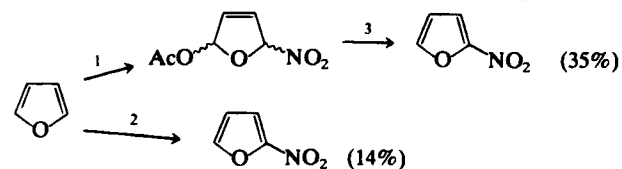


Рис. 6.13. Нитрование фурана.

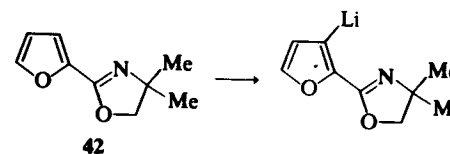
Реагенты: 1 — $\text{NO}_2^+ \text{OAc}^-$, -5°C ; 2 — $\text{NO}_2^+ \text{BF}_4^-$; 3 — пиридин.

Среди других реакций замещения, применяемых для фурана, можно отметить формилирование по Вильсмейеру (Me_2NCHO , POCl_3), ацетилирование (MeCO_2COMe , SnCl_4) и сульфирование (SO_3 —пиридин). Во всех случаях замещение проходит почти исключительно по положению 2 (некоторые 2,5-дисульфовые кислоты получают при сульфировании). Для фурана не удается провести ни реакцию Манниха (Me_2NH , H_2CO , H^+), ни азосочетание, что свидетельствует о более низкой реакционной способности фурана по сравнению с пирролом, хотя алкилфураны со свободными положениями 2 и 5 вступают в реакцию Манниха. Для самого же фурана эту реакцию можно провести, если использовать заранее приготовленную иминиевую соль $\text{Me}_2\text{N}^+ = \text{CH}_2\text{Cl}^-$ [44]. Фуран также может подвергаться кислотному катализируемому сопряженному присоединению к α , β -ненасыщенным альдегидам и кетонам, которое оказывается предпочтительнее циклоприсоединения (в качестве примера см. рис. 6.18).

Влияние заместителей на направление электрофильной атаки можно предсказать на основании электронных эффектов заместителей. 2-Алкилфураны преимущественно замещаются по положению 5 (в отличие от 2-алкилпирролов, для которых обычно предпочтительно положение 4). 2,5-Диалкилфураны подвергаются замещению по положению 3. Фураны с электроноакцепторными группами в положении 2, такие, как альдегид и карбоновая кислота, обычно реагируют в основном по положению 5. Такие соединения гораздо устойчивее фурана к кислотному катализируемому разложению; например, фуран-2-карбоновая кислота нитруется в положение 5 смесью азотной и серной кислот. Фуран-2-карбоксальдегид также алкилируется по Фриделю—Крафтсу в присутствии кислот Льюиса; но, возможно из-за координации катализатора по карбонильному кислороду, замещение в данном случае идет по положению 4.

В последние годы в химии фурана все большую роль играют литированные производные, так как они могут быть получены селективно и также селективно реагировать с образованием продуктов замещения в мягких условиях [14]. Фуран литируется по положению 2 бутиллитием; при тщательном контроле условий реакции можно получить 2,5-дилитиевое производное [45]. Значительная селективность наблюдается при литировании замещенных фуранов; например, фуран-3-карбоновую кислоту можно селективно проалкилировать и дейтерировать по положению 2. 3-Фуриллитий можно получить из 3-бромфурана в результате обмена бром—литий. Можно также заменить атом водорода на литий в положении

3, если использовать сильную ориентирующую группу, такую, как диметилкозазолинильный заместитель в структуре 42 [46].



Литийорганический реагент (*втор*-бутиллитий) координируется по атому азота этого заместителя, и литирование направляется в положение 3, а не в более «кислое» положение 5. Оказалось, что алкилирование 3-фуриллитиевых производных имеет большое синтетическое значение, так как многие природные фураны представляют собой 3-алкилпроизводные.

Фураны и алкилфураны также можно меркурировать при действии хлорида ртути(II) и ацетата натрия в водном этиловом спирте; группа HgCl^+ предпочтительно вводится в положение 2.

6.3.4. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

Некоторые фураны, содержащие электроноакцепторные заместители, могут подвергаться нуклеофильному замещению, причем они в основном гораздо более реакционноспособны, чем соответствующие производные бензола. Типичные примеры такого замещения приведены на рис. 6.14. В 5-нитрофуран-2-карбоксальдегиде нитрогруппа может быть замещена азидом или другими нуклеофилами [47].

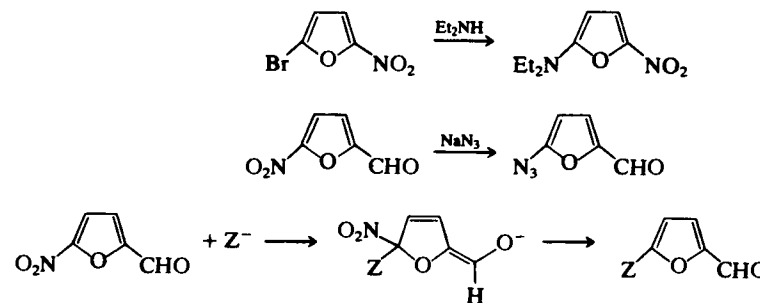
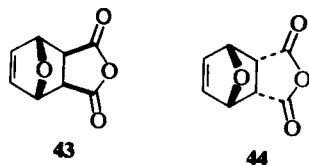


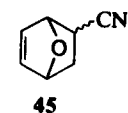
Рис. 6.14. Нуклеофильное замещение в фуранах.

6.3.5. РЕАКЦИИ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

Фуран принимает участие в процессах циклоприсоединения различных типов. Наибольшее значение имеет реакция Дильса—Альдера, в которой фуран выступает в качестве диена. Фуран быстро добавляют к малеиновому ангидриду при комнатной или более низкой температуре и получают аддукт **43**, который образуется в результате *экзо*-присоединения. На основании данных спектров ЯМР было показано, что первоначально образуется *эндо*-аддукт **44**, который затем превращается в изомер **43** в результате ретрораспада, за которым следует повторное циклоприсоединение альтернативной ориентации [48]. Следовательно, *эндо*-аддукт **44** — кинетический, а *экзо*-аддукт **43** — термодинамический продукты. Если малеинимид добавлять к фурану при комнатной температуре, можно выделить *эндо*-аддукт, но при нагревании он переходит в *экзо*-аддукт.



Выходы циклоаддуктов обычно неудовлетворительны при использовании диенофилов с пониженной реакционной способностью и улучшить их повышением температуры реакции удается редко, так как в этом случае увеличивается обратимость процесса. Решить эту проблему можно, если проводить реакции при очень высоких давлениях (обзор см. [49]). Так как при циклоприсоединении переходное состояние более компактно, чем реагенты, прямой реакции благоприятствует высокое давление. Для значительного улучшения выхода необходимо давление порядка 8000—20 000 атм. Можно также добавить кислоту Льюиса в качестве катализатора, что повышает электрофильность диенофила и соответственно ускоряет процесс. Примером реакции, в которой независимо используются оба способа, может служить циклоприсоединение фурана к акрилонитрилу. Аддукт **45** образуется как смесь *экзо*- и *эндо*-изомеров очень медленно и с посредственным выходом при атмосферном давлении (39%, 5 недель при комнатной температуре). Если же увеличить давление до 15 000 атм, реакция проходит за 4 часа с выходом 55% [50]. Применение иодида цинка в качестве катализатора позволяет достичь количественного выхода за 48 ч при 40 °С и атмосферном давлении [51].



Фуран и алкилфураны также способны вступать в реакции циклоприсоединения с активированными ацетиленами. Получаемые из фурана и ацетилендикарбонового эфира аддукты **46** могут быть превращены в фенолы под действием кислоты. Их также можно гидрировать преимущественно по наименее замещенной двойной связи. Восстановленный аддукт термически неустойчив и из него образуется новый фуран по ретро-реакции Дильса—Альдера (рис. 6.15). Это хороший метод синтеза эфиров фуран-3,4-дикарбоновых кислот.

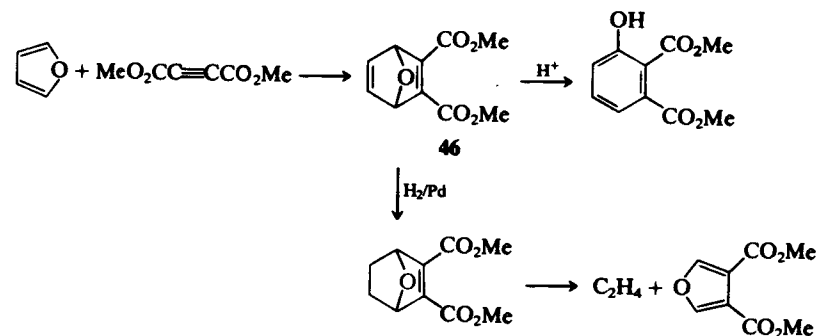


Рис. 6.15. Получение и реакции аддукта **46**.

В качестве второго типа процесса циклоприсоединения можно привести взаимодействие фуранов и алкилфуранов с катионом **47**, который образуется из α, α' -дибромкетонов под действием карбониллов железа [52] или иодида натрия [53]. Затем катион **47** вступает в реакцию [4+3]-циклоприсоединения с фуранами, что приводит к образованию мостиковых семичленных циклических кетонов, таких, как, например, соединение **48** (рис. 6.16).

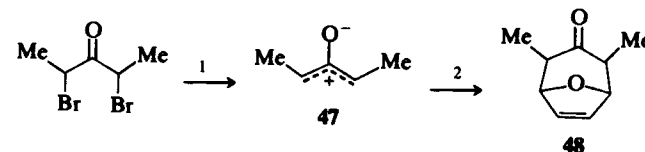


Рис. 6.16. Циклоприсоединение фурана к оксалил-катиону. Реагенты: 1 — $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ или NaI/Cu ; 2 — фуран.

Иногда в реакциях циклоприсоединения фураны выступают в качестве электроноизбыточных 2 π -компонентов. Некоторые примеры приведены на рис. 6.17: присоединение к 1,3-диполу (нитрилоксиду) [54] и к гетеродиену (азоолефину) [55]. Для фуранов также характерна реакция Патерно—Бюхи с кетонами с образованием оксетанов. При взаимодействии с карбенами могут быть получены производные циклопропана [56].

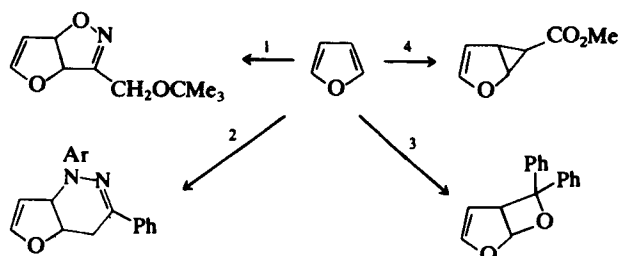


Рис. 6.17. Фуран в качестве 2 π -компонента в реакциях циклоприсоединения.
Реагенты: 1 — $\text{Me}_3\text{COCH}_2\text{CN}^+\text{O}^-$; 2 — $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Ph})\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$; 3 — Ph_2CO , $h\nu$; 4 — $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$, $h\nu$.

6.3.6. РАСКРЫТИЕ ЦИКЛА

Фурановый цикл раскрывается гораздо легче, чем пиррольный. Наиболее распространенный тип — кислотно катализируемое расщепление. Молекулу фурана можно рассматривать как скрытую 1,4-дикарбонильную систему, которая высвобождается в результате гидролиза в присутствии кислотных катализаторов (обратное направление синтеза Пааля—Кнорра, показанного на рис. 6.12). Скрытые 1,4-дикарбонильные соединения со сложными боковыми цепями могут быть получены при использовании легко алкилируемых фуранов, которые наиболее часто синтезируют сопряженным присоединением енона либо литированием с последующим алкилированием алкилгалогенидом. 1,4-Дикарбонильная функция может быть высвобождена на последующих стадиях гидролиза фуранового кольца. В качестве примера приведем синтез *цис*-жасмона из 2-метилфурана, показанный на рис. 6.18, в котором проиллюстрированы два способа алкилирования фурана [57, 58].

Фурановый цикл также может быть раскрыт под действием окислителей (обзор см. [59]). Некоторые 2-замещенные и 2,5-дизамещенные фураны напрямую превращают в ненасыщенные дикарбонильные соединения окислением 3-хлорпербензойной кисло-

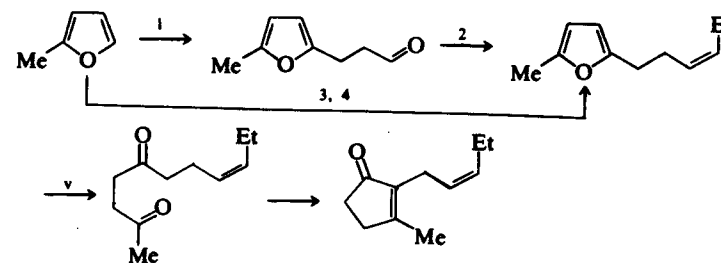


Рис. 6.18. Синтез *цис*-жасмона из 2-метилфурана.
Реагенты: 1 — $\text{CH}_2=\text{CHCHO}$, H^+ ; 2 — $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}=\text{CHEt}$; 3 — BuLi ; 4 — $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CHEt}$; 5 — H_2SO_4 , MeCO_2H .

той (MCPBA) или хлорохроматом пиридиния (PCC). Окисление можно провести также, используя раствор брома в метаноле (ход реакции аналогичен показанному для получения соединения 41 из фурана), с последующим гидролизом (рис. 6.19). Подобная реакция идет более селективно с раствором брома в водном ацетоне при -20°C [60].

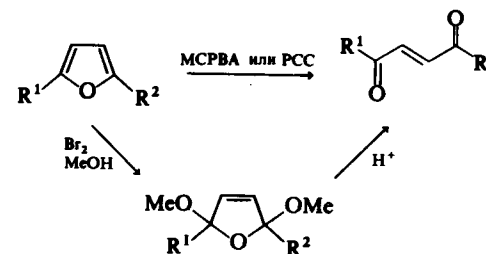


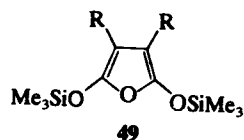
Рис. 6.19. Окислительное раскрытие фуранов до ендиоидов.

6.3.7. НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ ФУРАНОВ

Электронные свойства циклической системы фурана оказывают влияние на реакционную способность заместителей в положении 2. Фурановое ядро — акцептор σ -электронов и донор π -электронов. π -Электронодонорные свойства кольца оказывают такое же влияние на заместители, как и в аналогичных пирролах: стабильны катионы, имеющие заряд на α -углеродном атоме, а нуклеофильная атака по карбонильной группе фуран-2-карбоксальдегидов и 2-фурилкетонов замедлена по сравнению с таковой для алифатических альдегидов и кетонов. 2-(Хлорометил)фуран нестабилен и

труднодоступен в гораздо большей степени, чем хлорометилбензол, но он может быть стабилизирован введением триметилсилильной группы в положение 5 [61]. Индуктивный эффект атома кислорода фурана можно определить, сравнивая значения pK_a фуран-2-карбоновой (3,2) и бензойной (4,2) кислот: фуран-2-карбоновая кислота значительно сильнее.

Гидроксифураны существуют в кето-форме как γ -лактоны, но известны их алкокси- и силилоксипроизводные. Присутствие этих электронодонорных заместителей в фуране облегчает протекание реакции Дильса—Альдера с электронодефицитными диенофилами. Например, для 3-метоксифурана, 3,4-диметоксифурана [62] и 2,5-бис(триметилсилилокси)фуранов (49) [63] реакция Дильса—Альдера проходит быстро. Силилоксифураны 49 легко могут быть получены из соответствующих ангидридов янтарной кислоты.



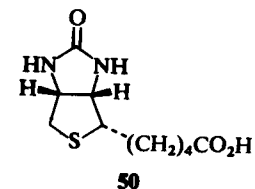
6.4. ТИОФЕНЫ (обзор см. [64])

6.4.1. ВВЕДЕНИЕ

Тиофен (жидкость с т. кип. 84 °С) встречается в каменноугольной смоле. Он сопровождает бензол в продуктах перегонки каменноугольной смолы, где и был впервые обнаружен В. Мейером в 1882 г., который дал новому соединению название «тиофен». В настоящее время существуют эффективные промышленные методы получения тиофена и алкилтиофенов из алифатических синтонов (разд. 6.4.2).

На основе структуры (гл. 2, рис. 2.9) и свойств (гл.2) тиофен относят к электроноизбыточным ароматическим соединениям. Его энергия резонанса подобна таковой для пиррола и составляет половину значения энергии бензола, но в значительной степени превышает энергию резонанса фурана. Как и другие представители этой группы циклическая система тиофена оказывает π -электронодонорное и σ -электроноакцепторное влияние на заместители в положениях 2 и 5. d-Орбитали атома серы, по-видимому, незначительно влияют на свойства основного состояния. Таким образом, химию тиофенов можно сравнить с химией пирролов и фуранов.

Циклическая система тиофена встречается в природе в некоторых продуктах растительного происхождения, но гораздо большее значение имеет это соединение в составе синтетических лекарственных препаратов и красителей. Биотин (витамин Н) (50) содержит тетрагидротиофеновый цикл и представляет собой наиболее важное природное производное тиофеновой системы. Он содержится в дрожжах и яйцах.



6.4.2. СИНТЕЗ КОЛЬЦА

Наиболее важные промышленные способы получения основаны на синтезе из алифатических соединений, содержащих линейный четырехуглеродный фрагмент, и источника серы, такого, как элементная сера или сероуглерод, над катализатором при 200—700 °С. Например, 3-метилтиофен получают из 3-метилбутанола-1 и сероуглерода, используя в качестве катализатора комплекс триоксида хрома с алюминием, при 500 °С. Незамещенный тиофен может быть синтезирован из бутанола и сероуглерода или из бутана и серы. Также существуют некоторые хорошие лабораторные методы синтеза, основанные на реакциях замыкания цикла [64]. Три из многочисленных известных методов синтеза проиллюстрированы на рис. 6.20. Синтез Пааля—Кнорра (рис. 6.20, а) представляет собой реакцию 1,4-дикарбонильных соединений с пентасульфидом фосфора. Выход реакции можно значительно повысить, если использовать реагент Лоуссона вместо пентасульфида фосфора [65]. Модификацией реакции служит также использование сероводорода и хлороводорода для введения атома серы. Для получения 3,4-дизамещенных тиофенов удобным оказывается синтез Хинсберга (рис. 6.20, б), так как первоначально образующиеся соединения можно легко декарбоксиллировать. Представленный механизм был доказан с помощью экспериментов с изотопной меткой. Синтез Джевальда (рис. 6.20, в) служит примером общего метода получения C-аминогетероциклов циклизацией нитрилов, который был обсужден в гл. 4 и показан на рис. 4.12. Вместо α -меркаптокарбонильного соеди-

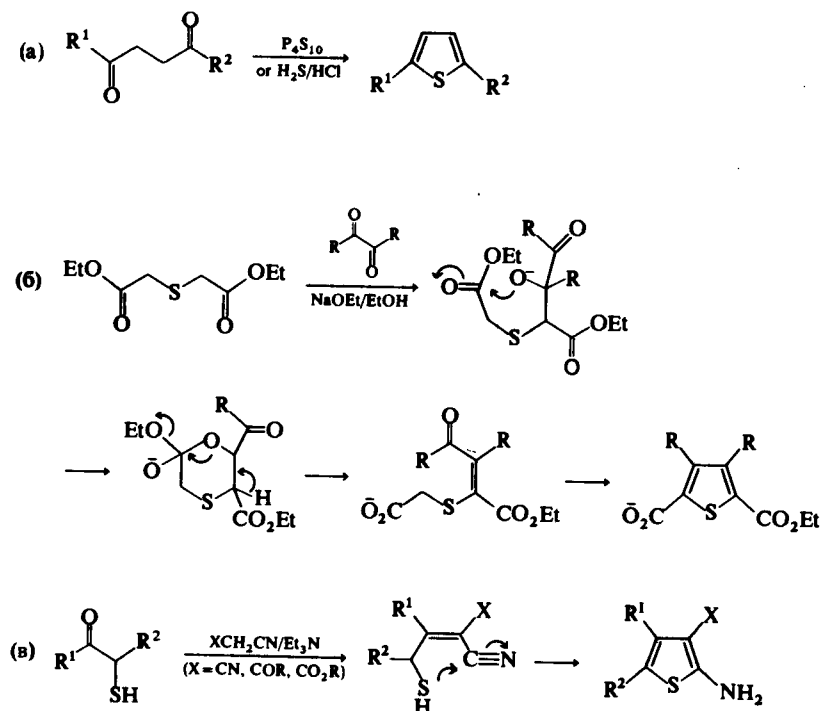


Рис. 6.20. Некоторые методы синтеза тиофенового кольца.

нения можно использовать просто карбонильное соединение с α -метилениовой группой в присутствии элементарной серы. Эта реакция, по-видимому, обратима, и некоторые 2-аминотиофены раскрываются под действием оснований [66].

6.4.3. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

По отношению к электрофилам тиофен проявляет меньшую реакционную способность, чем фуран, и гораздо меньшую, чем пиррол, но он значительно более активен, чем бензол (фактор скорости $10^3 - 10^5$). Реакции электрофильного замещения, следовательно, предпочтительны для тиофенов. Из-за своей повышенной ароматичности тиофен скорее вступает в реакции замещения, чем присоединения, и не подвержен столь быстрому раскрытию цикла под действием кислот, как фуран. Тиофен устойчив по отношению к водным растворам минеральных кислот, но неустойчив при взаимодействии со 100%-ной серной кислотой и сильными кислотами

Льюиса, как, например, $AlCl_3$. Как и в случаях других пятичленных гетероциклов, замещение предпочтительно идет по положению 2. Доля образования 3-замещенных соединений с большинством электрофилов крайне незначительна (менее 1%). Соотношение 3- и 2-замещения немного повышается при увеличении температуры реакции. Исключение составляет нитрование тиофена бензоилнитратом при $0^\circ C$, для которого соотношение 2- к 3-замещенным продуктам только 6,2. (Для сравнения ориентации электрофильного замещения в пирроле, фуране и тиофене см. [67].) Некоторые реакции электрофильного замещения тиофена, проходящие с хорошими выходами и дающие 2-замещенные тиофены, приведены в табл. 6.2.

Таблица 6.2. Электрофильное замещение в тиофенах^a

| Вводимые заместители | Реагенты и условия | Литература |
|----------------------|---|-----------------|
| NO_2 | HNO_3 , $(MeCO)_2O$, $-10^\circ C$ | 64 |
| Cl | SO_2Cl_2 , нагревание | 68 ^b |
| Br | N-бромосукцинимид, $CHCl_3$, $MeCO_2H$ | 69 ^a |
| CHO | Me_2NCHO , $POCl_3$ | 64 |
| COMe | $MeCOCl$, $SnCl_4$ | 64 |
| SO_3H | SO_3 -пиридин | 64 ^c |
| $-CMe_2-$ | Me_2CO , 70%-ная H_2SO_4 | 70 ^d |
| CH_2NMe_2 | $Me_2NCH_2^+ Cl^-$, MeCN, нагревание | 71 |

^a Продукты замещения тиофена по положению 2, кроме особо оговоренных случаев.

^b 2-Хлоро- (43%) и 2,5-дихлоротиофен (10%).

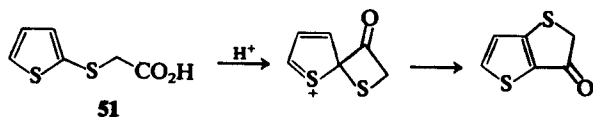
^a При использовании брома образуется полизамещенное соединение. Метод получения монозамещенных тиофенов в мягких условиях.

^c Тиофен можно также просульфировать (преимущественно по положению 2) 95%-ной H_2SO_4 при $30^\circ C$.

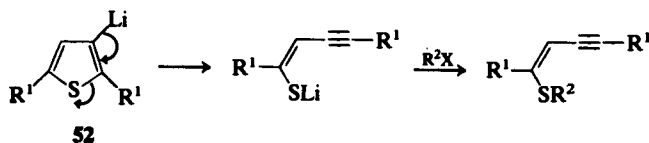
^d Образуется 2,2-ди-(2-тиенил)пропан.

Тиофены с электронодонорными заместителями в положении 2 подвергаются электрофильной атаке в основном или исключительно по положению 5. При наличии электроноакцепторных заместителей в положении 2 электрофильное замещение все же проходит достаточно легко, но менее селективно: образуются как 4-, так и 5-замещенные соединения. Например, при нитровании тиофен-2-карбоксальдегида получают 4- и 5-нитропроизводные в соотношении 3:1. Как и для соответствующих фуранов, электрофильная атака 2-ацилтиофенов в присутствии кислот Льюиса в качестве

катализаторов идет в основном по положению 4, возможно из-за координации кислоты Льюиса по атому кислорода карбонильной группы [72, 73]. 2-Замещение в тиофенах иногда проходит по положению, уже занятому заместителем, таким, как Br или CO₂H, при этом вытесняя его. В качестве примера такого внутримолекулярного процесса можно привести кислотно катализируемую циклизацию тиофена 51, в которой ацилирование проходит по положению 2 с последующей перегруппировкой [74].

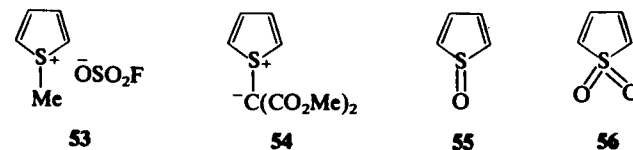


Особенно широко используется электрофильное замещение металлированных тиофенов; тиофены легко и селективно металлируются с образованием интермедиатов, которые затем могут реагировать с большим набором электрофилов. Наиболее часто используются тиениллитиевые соединения (обзор см. [75]). В простых тиофенах происходит селективный обмен водород – литий по положению 2 при взаимодействии с бутиллитием в эфире или тетрагидрофуране при комнатной температуре. Литий может быть введен в другие положения, если доступны соответствующие бром- или иодопроизводные, в которых происходит быстрый обмен атома галогена на литий при низкой температуре при взаимодействии с бутиллитием. Направленное литирование, аналогичное описанному для фурана 42, может также быть эффективным методом введения атома лития в положение 3 тиофенового кольца (обзоры см. [75, 76]). 3-Литийтиофены 52 применяют для получения 3-замещенных тиофенов, однако эти реакции с электрофилами лучше проводить при низкой температуре, так как литийпроизводные термически нестабильны. Термическое раскрытие цикла приводит к ненасыщенным сульфидам (обзор см. [77]).



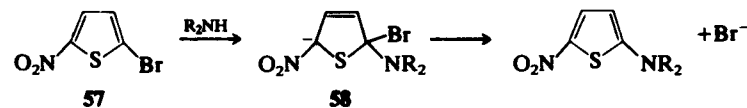
Необычна электрофильная атака по атому серы тиофена. Введение заместителя по этому положению возможно с использованием «жесткого» электрофила, такого, как метилфторосульфат [78], но

поскольку атом серы в соединении 53 тетраэдрический, соединение, по-видимому, становится неароматическим. Катализируемое родием(II) присоединение диметилдиазомалоната к тиофену приводит к образованию неожиданно устойчивого илида 54, имеющего пирамидальное расположение заместителей у атома серы (обзор см. [79]). При взаимодействии с этилазидоформинатом (N₃CO₂Et) тиофены образуют также нестабильные илиды, в которых атом серы связан с атомом азота [80]. Тиофен окисляется пероксидами и пероксикислотами до сульфоксида 55, который достаточно нестабилен, чтобы быть выделенным, но его образование доказывают выделением аддукта циклоприсоединения в реакции Дильса—Альдера (обзор см. [81]). Несмотря на то что S,S-диоксид 56 – реакционноспособный диен, его можно выделить [81]. Ни одно из приведенных выше соединений (53–56) неароматично.

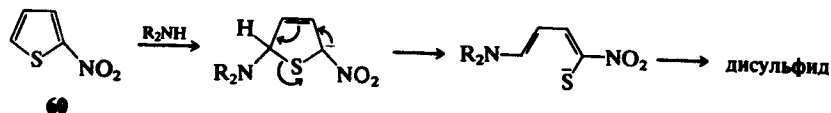
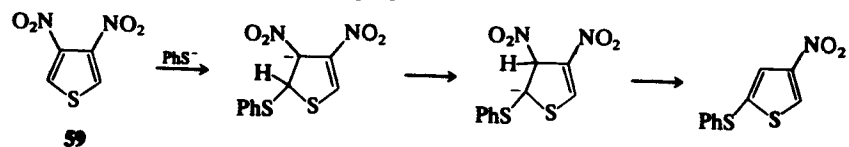


6.4.4. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ И РАДИКАЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

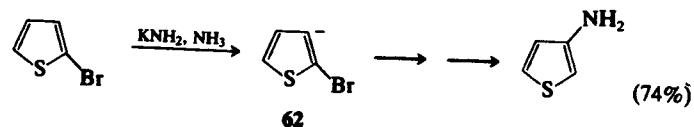
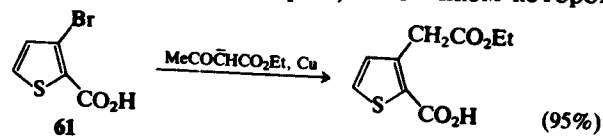
Тиофены, содержащие в качестве заместителей сопряженные электроноакцепторные группы (особенно нитро), вступают в реакции с нуклеофилами гораздо легче, чем соответствующие бензолы. Если предположить, что переходное состояние, образующееся при присоединении нуклеофила к циклической системе, напоминает комплекс Мейзенгеймера, то высокая реакционная способность тиофена по сравнению с бензолом связана с более высокой стабильностью анионных комплексов тиофенового ряда. Например, при взаимодействии с пиперидином скорость реакции для 2-бromo-5-нитротииофена (57) при 25 °С в 150 раз больше, чем для 4-нитробромобензола. Повышенная стабильность комплекса Мейзенгеймера 58 может быть приписана, в частности, хорошо известной способности атома серы стабилизировать соседний карбанионный центр. (Не обязательно приписывать эту стабилизацию участию d-орбитали серы [82].)



Реакции нуклеофильного замещения не всегда проходят обычным образом; существуют случаи *кине*-замещения (введение нуклеофила к атому, находящемуся по соседству с атомом, несущим уходящую группу) и *теле*-замещения (введение нуклеофила к более удаленному атому). Под действием нуклеофилов может также происходить раскрытие цикла. В качестве примеров таких процессов можно привести *кине*-замещение в 3,4-динитротииофене (59) тиофенолят-ионом [83] и раскрытие цикла 2-нитротииофена (60) под действием вторичных аминов [84].



В неактивированных тиофенах атомы брома и иода могут быть замещены нуклеофилами. Эти реакции катализируются металлической медью или солями меди(I) и отличаются от обычных процессов нуклеофильного замещения. Примером может служить замещение атома брома на хлор в бромотиофене под действием хлорида меди(I) в диметилформамиде [85] и замена атома брома ацетат-ионом в 3-бромотиофен-2-карбоновой кислоте (61) [86]. 2-Бромотиофен реагирует с амидом натрия в отсутствие катализатора с образованием 3-аминотиофена. Это *кине*-замещение нельзя назвать ни процессом присоединения—элиминирования, ни процессом элиминирования—присоединения (ариновый механизм). Реакция включает сложную последовательность стадий, в которых карбанион 62 захватывает бром, источником которого служит дру-

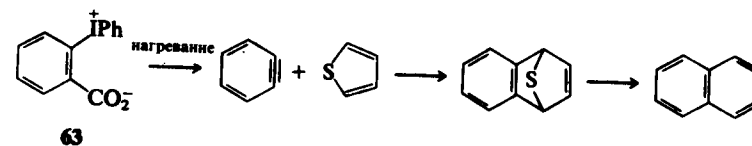


гая молекула 2-бромотиофена [87]. (В работе [88] обсуждена возможность течения реакций через «дегидротиофеновый» механизм.)

Введение фенильной группы обычно происходит в положение 2 тиофена реакцией с арил-радикалами, генерируемыми из анилина и пентилнитрита. Другие 2-арилтиофены получают аналогично [89].

6.4.5. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ И ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

Тиофен, хотя и очень слабый диен, может вступать в реакцию Дильса—Альдера с сильноактивированными диенофилами [81]. Так, в противоположность фурану, он реагирует с малеиновым ангидридом только при 100 °С и под высоким давлением [90]. В реакции с активированными ацетиленами и дегидробензолом тиофен образует нестабильные аддукты, которые отщепляют серу. Дегидробензол, генерируемый при нагревании предшественника 63, взаимодействует с тиофеном и образует в качестве основного продукта нафталин.

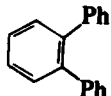
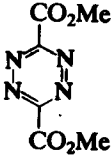
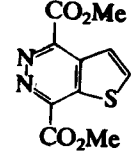
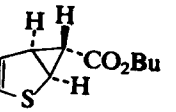
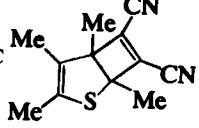


Некоторые другие примеры реакций термического циклоприсоединения тиофенов приведены в табл. 6.3. Фотохимическое [2+2]-присоединение 2,5-диметилтиофена к кетонам хорошо известно и аналогично таковому для фурана (рис. 6.17).

6.4.6. РЕАКЦИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ДЕСУЛЬФИРОВАНИЯ [96]

Трудно провести реакцию восстановления тиофена водородом в присутствии благородных металлов, так как при этом происходит отравление катализатора. Тиофены, однако, претерпевают восстановительное раскрытие цикла на Ni-Ренея в инертном растворителе с элиминированием атома серы из молекулы. Доступность тиофена и его производных делает очень удобным метод получения различных насыщенных углеродных соединений со специфически расположенными функциональными группами. На рис. 6.21 продемонстрирован, например, синтез циклического кетона с большим циклом.

Таблица 6.3. Некоторые реакции циклоприсоединения тиофенов [81, 91]

| Заместители в тиофене | Реагенты | Условия | Продукты реакций | Литература |
|--|---|--------------------------|---|-----------------|
| Нет | PhC = CPh | 200–280 °C, 44 ч |  | 92 ^a |
| Нет (также с 2,5-Me ₂) |  | 20 °C |  | 93 |
| Нет | N ₂ CHCO ₂ Bu | Rh(II), 85 °C |  | 94 |
| 2,3,4,5-Me ₄ | NCC = CCN | AlCl ₃ , 0 °C |  | 95 |

^a Сера теряется из первичного циклоаддукта.

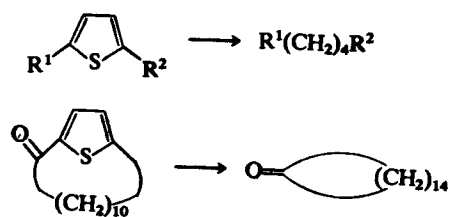


Рис. 6.21. Восстановительное десульфирование тиофенов.

6.4.7. РЕАКЦИИ ФОТОХИМИЧЕСКОЙ ИЗОМЕРИЗАЦИИ

Тиофен, в противоположность некоторым фуранам, пирролам и другим пятичленным гетероциклам, фотохимически неустойчив и перегруппировывается при облучении (обзор см. [97]). Например, 2-фенилтиофен при облучении превращается в смесь 2- и 3-

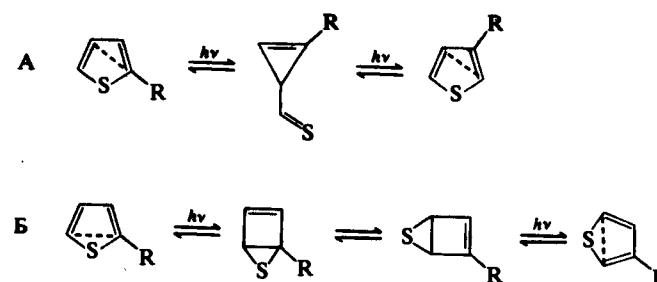
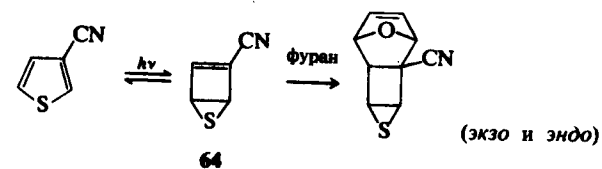


Рис. 6.22. Альтернативные методы фотоизомеризации тиофенов.

фенилтиофенов. Два возможных механизма такого превращения приведены на рис. 6.22. Механизм А заключается в сужении цикла до трехчленного с последующим расширением. Аналогичная реакция, приводящая к образованию циклопропана, наблюдается для 2-цианофурана. Механизм Б включает дисротаторное электроциклическое замыкание кольца с последующей сигматропной 1,3-миграцией серы и электроциклическим раскрытием цикла.

Существуют доказательства образования обоих типов промежуточных соединений при облучении различных тиофенов. Образование тиоальдегидных интермедиатов (механизм А) удалось зафиксировать с низкими выходами реакций с аминами, а бициклические сульфиды (механизм Б) – реакцией циклоприсоединения. Так, при кратковременном облучении тиофен-3-карбонитрила в фуране удалось выделить с хорошим выходом аддукты, образующиеся в результате реакции Дильса–Альдера между валентным изомером 64 и фураном. Аналогичные аддукты, но с низким выходом, были также получены при облучении тиофен-2-карбонитрила в фуране [98].



6.4.6. СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ ТИОФЕНОВ

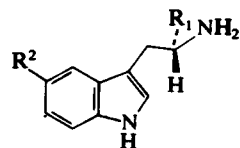
Так как тиофен гораздо более ароматичен, чем фуран, и не имеет такого сильного π-электронодонорного характера, как пиррол, свойства заместителей в тиофеновом цикле наиболее близки к

свойствам их бензольных аналогов. Так, тиофен-2-карбоксальдегид по большинству свойств напоминает бензальдегид, а тиофен-2-карбоновая кислота – бензойную кислоту, хотя и немного сильнее ($pK_a = 3,53$). 2-(Хлорометил)тиофен, хотя и более реакционноспособный, чем бензилхлорид, более стабилен, чем соответствующие производные пиррола и фурана. Он образует реактив Гриньяра и вступает в разнообразные реакции нуклеофильного замещения. Простые гидрокси- и аминопроизводные обладают высокой реакционной способностью и легко окисляются, как и их аналоги в ряду пиррола и фурана. 2-Гидрокси-тиофены существуют в кето-форме, тогда как 3-гидрокси-производные – в основном в энольной форме (см. гл. 2, разд. 2.5). Наличие электроноакцепторных заместителей в соседних положениях кольца стабилизирует соединения; например, аминопроизводные могут быть продиазотированы, а соль диазония вступает в реакцию сочетания аналогично ароматическим аминам бензольного ряда.

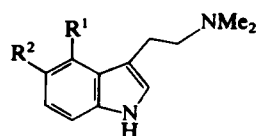
6.5. ИНДОЛЫ И РОДСТВЕННЫЕ ИМ СОЕДИНЕНИЯ (обзоры см. [99, 100])

6.5.1. ВВЕДЕНИЕ

Исследования в области химии индолов были и остаются одной из наиболее важных областей химии гетероциклов. Индольный фрагмент встречается в природе в самых разнообразных структурах – известно около 1000 индольных алкалоидов – и многие эти природные соединения обладают физиологической активностью [101, 102]. Некоторые природные индолы представляют собой простые монозамещенные производные, как, например, индолил-3-уксусная кислота, которая применяется как стимулятор роста растений. Многие алкалоиды индольного ряда образованы из аминокислоты (S)-триптофана (65). Среди родственных природных индолов можно назвать триптамин (66), серотонин (67) и N,N-диметиламины 68–70, каждый из которых обладает галлюциногенным действием. Эти соединения уже обсуждались в гл. 1.

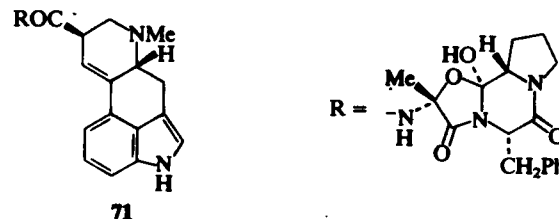


65; $R^1 = CO_2H$, $R^2 = H$
66; $R^1 = R^2 = H$
67; $R^1 = H$, $R^2 = OH$

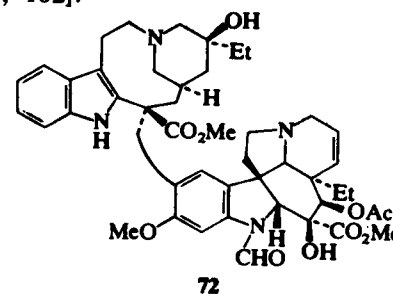


68; $R^1 = H$, $R^2 = OH$
69; $R^1 = OH$, $R^2 = H$
70; $R^1 = H$, $R^2 = OMe$

Большинство индольных алкалоидов имеет значительно более сложную структуру, чем эти простые производные триптамина, но аминокислотная цепочка триптофана, как правило, присутствует в их структуре. В качестве иллюстрации приведем алкалоид спорыньи эрготамин (71), который представляет собой тетрациклический индольный алкалоид со сложной боковой цепью, содержащей пептидный фрагмент. Этот алкалоид экстрагируют из грибка спорыньи, заражающего рожь и бывшего причиной периодически возникавших отравлений в середине века и в более ранний период. Он обладает сильным сосудосужающим действием и используется в виде тартрата для лечения мигрени. При гидролизе получается лизергиновая кислота (71, $R = OH$). Сильнейший синтетический галлюциноген ЛСД представляет собой N,N-диэтиламин лизергиновой кислоты (71, $R = NEt_2$).



Антилейкемические свойства группы алкалоидов со сложной бисиндольной структурой послужили основой большого количества новых исследовательских работ. Эти алкалоиды встречаются в растении *Catharanthus roseus*, произрастающем на Мадагаскаре, которое теперь широко культивируется. Наиболее важным, по-видимому, можно назвать лейкокристин (72), который используют для лечения лейкемии у детей и других онкологических заболеваний. Некоторые другие типы индольных алкалоидов обладают также полезной биологической активностью. Сюда относятся митомциновые антибиотики (структура 1 в гл. 9), резерпин, стрихнин и иохимбин [101, 102].



Индол представляет собой летучее кристаллическое вещество с т. пл. 52 °С с устойчивым запахом. Его свойства, о которых упоминалось в гл. 2, аналогичны свойствам ароматических соединений. Молекула индола обладает значительной энергией резонанса, но связи в пятичленном цикле более локализованы, чем в пирроле. По основным химическим свойствам индол аналогичен пирролу. Например, он представляет собой слабое основание и наиболее устойчивый катион образуется при протонировании атома углерода. Электрофилы обычно атакуют пяти-, а не шестичленное кольцо. Наиболее важное различие между двумя циклическими системами состоит в том, что из-за сильной локализации связи в фрагменте N—C—C пятичленного кольца индола электрофильная атака идет по положению 3, а не 2. Эта особенность будет рассмотрена в разд. 6.5.4.

6.5.2. СИНТЕЗ ЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ИНДОЛА

Для получения 3-производных индолов обычно используют реакции замещения, в то время как другие соединения индольного ряда доступны лишь при синтезе кольцевой гетероциклической системы. Как и для других конденсированных с бензолом гетероциклов (см. гл. 4, разд. 4.2.1), существуют два общих подхода к синтезу индольного ядра на основе бензольных предшественников: в первом используются производные бензола с азотсодержащим заместителем и свободным *орто*-положением, а во втором — соединения с находящимися в соседних положениях углерод и азотсодержащими заместителями. Некоторые примеры синтеза индольного ядра (второго типа) упоминались в гл. 4, а именно: внутримолекулярная конденсация (табл. 4.4); методы, основанные на циклизации, катализируемой палладием (рис. 4.10); циклизация изонитрилов (табл. 4.8) и нитренов (табл. 4.10). Сам индол может быть получен высокотемпературной циклизацией и дегидрированием 2-аминоэтилбензола или 2-аминостирола. Однако чаще индолы получают первым методом, по которому циклическая система образуется замыканием боковой азотсодержащей цепи производного бензола по свободному *орто*-положению. Наиболее важным и гибким методом этого типа можно назвать синтез Фишера, впервые описанный около 100 лет назад.

Синтез Фишера (обзор см. [103])

Этот метод заключается в циклизации арилгидразонов при нагревании, обычно в присутствии протонной кислоты или кислоты

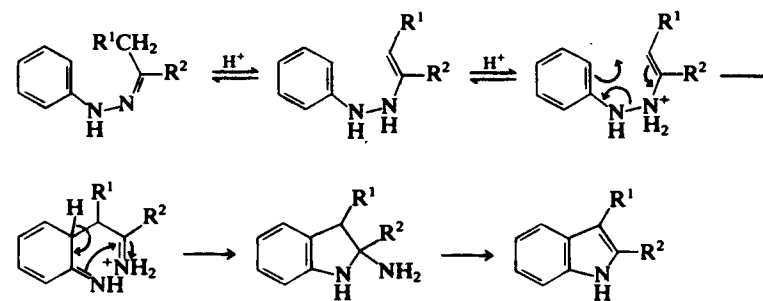


Рис. 6.23. Механизм синтеза индола по Фишеру.

Льюиса в качестве катализатора. На рис. 6.23 представлена циклизация фенилгидразонов кетонов. Возможно проведение реакции с замещенными фенилгидразами и с арилгидразами альдегидов, кетокислот, кетозэфиров и дикетонов.

Наиболее часто в качестве катализатора в этой реакции используют хлорид цинка в стехиометрических или бóльших количествах в растворителе при температуре 150 °С и выше. Выбор катализатора, растворителя и температуры для достижения оптимальных выходов индолов зависит в значительной степени от структуры субстрата. Если реакцию проводить в присутствии хлорида фосфора(III), фенилгидразоны кетонов могут быть превращены в 2,3-дизамещенные индолы при комнатной температуре [104]. Незамещенный индол нельзя выделить из реакции фенилгидразона ацетальдегида и хлорида цинка в растворе, но его можно получить с посредственным выходом при пропускании паров реагентов над стеклянными шариками, покрытыми катализатором [105]. Синтез Фишера может быть проведен при нагревании арилгидразонов без катализатора [103]; некоторые арилгидразоны превращаются в индолы даже при попытке хроматографического анализа в газовой фазе [105].

Метод имеет один недостаток: при использовании в реакции несимметричных кетонов образуется смесь индолов, если заместитель R² также имеет α-метиленовую группу. Из арилгидразонов метилалкилкетонов (R¹ = алкил, R² = метил) обычно образуются 2-метилиндолы, поскольку в этом случае циклизация идет по наиболее замещенной алкильной группе. В других случаях направление циклизации можно контролировать выбором катализатора.

В то время как сам синтез прост в экспериментальном исполнении и широко используется на практике, механизм его достаточно

сложен, так как один из атомов азота гидразона теряется. Установлено, что остается тот атом азота, который соединен с арильной группой гидразона. В результате большой работы последовательность стадий, представленная на рис. 6.23, для кислотно катализируемой реакции получила в значительной степени экспериментальное подтверждение. Ключевую стадию можно рассматривать как внутримолекулярное электрофильное замещение, или, возможно лучше, как [3,3]-сигматропный сдвиг, при котором слабая связь N—N рвется и образуется прочная связь C—C.

Синтезы из анилинов и β-кетосульфидов [106]

Другой, гораздо более современный, чем метод Фишера, способ получения индолов основан на орто-циклизации и схематично представлен на рис. 6.24. В качестве исходного соединения используют анилин, который хлорируют по атому азота, превращают в сульфо-

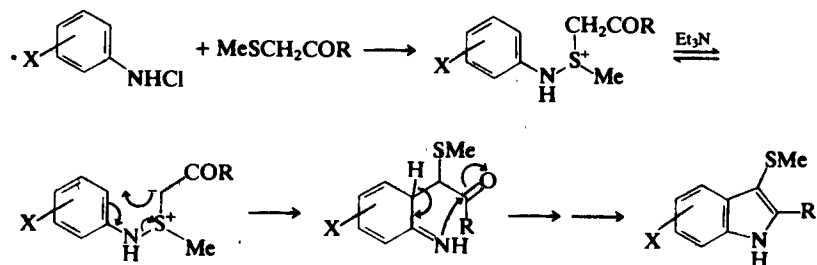


Рис. 6.24. Синтез индолов циклизацией сульфониевого имида.

ниевую соль реакцией с α-кетосульфидом, который и поставляет атом углерода, необходимый для построения индольной системы. Стадия замыкания цикла имеет много общего с таковой в синтезе Фишера. Здесь также наблюдается сигматропная перегруппировка, в ходе которой слабая связь N—S рвется и образуется прочная связь C—C. Такой тип перегруппировки сульфониевого илида относится к [3,2]-сигматропному сдвигу. Метилтиогруппа может быть удалена из молекулы индола восстановительной десульфурризацией при действии Ni-Ренея. Используя этот метод, можно получать также 2,3-дизамещенные индолы.

Синтез Бишлера

Эта реакция, по существу, представляет собой кислотно катализируемую циклизацию α-(ариламино)кетонов. Процесс, однако, ус-

ложается тем, что в присутствии избытка амина и кислого катализатора ариламинокетон может изомеризоваться прежде, чем произойдет циклизация. Это может привести к образованию смеси индолов, если только заместители R¹ и R² не идентичны (рис. 6.25) или если не сдвинуть равновесие в определенную сторону. Примером последнего служит циклизация 2-(фениламино)ацетофенона (R¹ = Ph, R² = H), которая при проведении реакции при нагревании в присутствии анилина и HBr приводит к образованию 2-фенил-, а не 3-фенилиндолола.

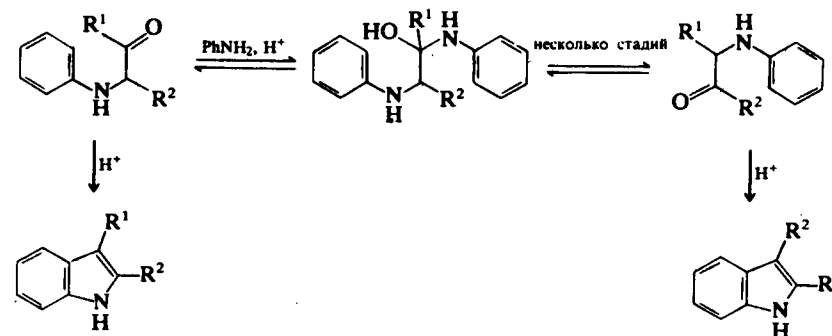


Рис. 6.25. Образование изомерных индолов в реакции Бишлера.

Другие методы синтеза

Существует много других доступных методов синтеза, но большинство из них ограничено синтезом определенных групп индолов. В качестве типичного примера синтез Рейссерта (рис. 6.26, а) можно привести ацилирование диэтилоксалатом активированной

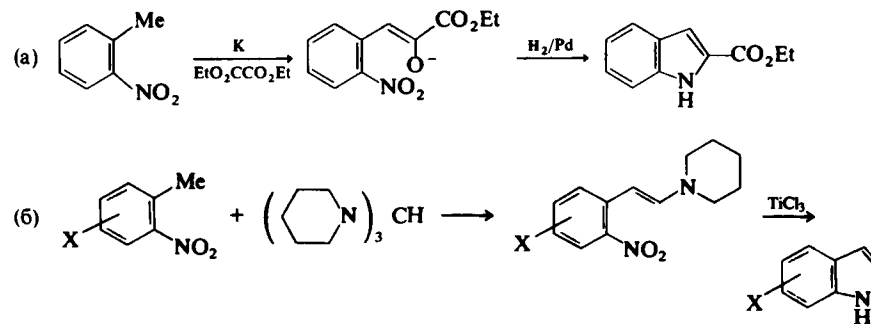


Рис. 6.26. Синтез Рейссерта.

метильной группы *o*-нитротолуола с последующей восстановительной циклизацией. Эта реакция приводит к образованию эфиров индол-2-карбоновой кислоты, которые можно гидролизовать и декарбоксилировать. Модифицированный синтез Рейссерта (рис. 6.26, б) дает возможность получать напрямую незамещенные в пятичленном цикле индолы [107, 108]. В гл. 4, табл. 4.4 (пример 3) приведен другой вариант синтеза Рейссерта.

Синтез Неницеску служит исключительно для получения 5-гидроксииндолов, некоторые из которых проявляют биологическую активность (см. структуры 67 и 68 в разд. 6.5.1). Реакция представляет собой сопряженное присоединение винилогов первичных или вторичных амидов к бензохинону с последующей циклизацией (рис. 6.27).

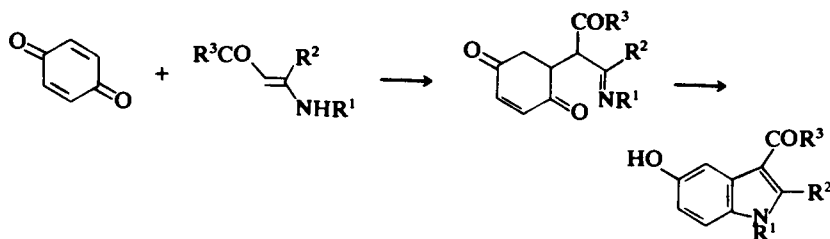


Рис. 6.27. Синтез Неницеску.

Синтез Маделунга (рис. 6.28) заключается в циклизации 2-(ациламино)толуола под действием сильного основания в отсутствие воздуха. Первоначальные условия [путь (а)] требовали присутствия амида натрия или алкоксидов натрия и высокой температуры (200—400 °С), поэтому метод был ограничен лишь получением простых индолов типа 2-метилндола. Современный вариант представляет собой использование в качестве основания бутиллития (2—3 моля) и комнатной температуры [109]: этим методом с хоро-

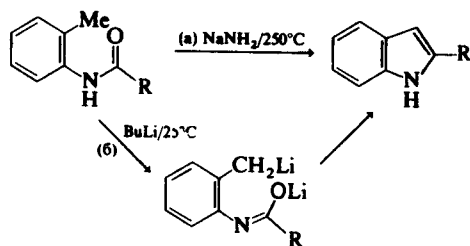


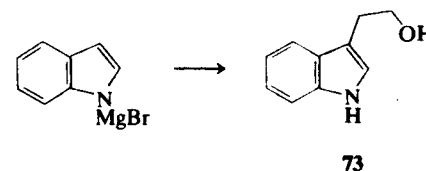
Рис. 6.28. Синтез Маделунга.

шими выходами можно получать 2-замещенные индолы, имеющие также и другие заместители. Близок к этому методу также способ получения индолов циклизацией изонитрилов, представленный в гл. 4, табл. 4.8.

6.5.3. КИСЛОТНОСТЬ МЕТАЛЛИРОВАННЫХ ИНДОЛОВ

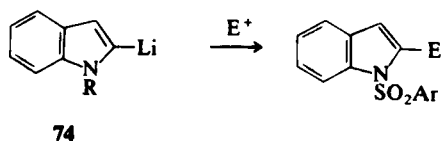
Индол — слабая кислота ($pK_a = 16,97$), сравнимая по силе с пирролом и алифатическими спиртами. Он может быть превращен в *N*-натрийпроизводное реакцией с амидом натрия в жидком аммиаке или реакцией с гидридом натрия в органическом растворителе. Соли других металлов получают при использовании соответствующих сильных оснований, таких, как *трет*-бутоксид калия, реактив Гриньяра и бутиллитий.

N-Металлированные индолы представляют собой амбидентные нуклеофилы и могут реагировать с электрофилами либо по атому азота, либо по атому углерода С-3. Наиболее ионные соли натрия и калия реагируют предпочтительно по атому азота, особенно с «жесткими» электрофилами. Замещение идет главным образом по атому азота и в случае использования диполярных апротонных растворителей. Так, из натриевой соли индола можно получить *N*-метилпроизводное реакцией с бромометаном в тетрагидрофуране и *N*-тозилпроизводное — в диметилформамиде. Алкилирование и ацилирование 1-индолилмагнилгалогенидов идет предпочтительно по положению 3. Типичным примером служит получение индол-3-этанола (73) из 1-индолилмагнилбромид и оксирана. Ацилирующие агенты, обладающие очень высокой реакционной способностью, например этилхлороформиат, дают как 1-, так и 3-замещенные индолы.



Простые *N*-замещенные индолы, такие, как 1-метилндола, селективно литируются по положению 2. Это также относится и к 1-арилсульфониндолам, которые под действием *трет*-бутиллития превращаются в литийпроизводные 74. Арилсульфонильные группы могут быть впоследствии удалены, поэтому эти соединения широко используют для получения 2-замещенных индо-

лов под действием электрофилов. Например, литированный индол 74 ($R = SO_2Ph$) с хорошим выходом превращают в этиловый эфир индол-2-карбоновой кислоты реакцией с этилхлороформиатом. Заместитель CH_2NMe_2 , находящийся в положении 1, также направляет литирование в положение 2, и индолы 74 ($R = CH_2NMe_2$) легко получают под действием бутиллития [110]. Заместитель из положения 1 впоследствии можно удалить действием боргидрида натрия.



6.5.4. РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛАМИ

Будучи нуклеофильным гетероциклом, индол очень легко реагирует с электрофилами. Замещение преимущественно идет по атому углерода в положении 3, а не 2, как это наблюдается для пиррола. Катион, образующийся в результате атаки по положению 3, более стабилен, чем при атаке по положению 2, так как в первом случае положительный заряд может быть делокализован без участия бензольной части молекулы (рис. 6.29). Если предположить, что переходные состояния при электрофильном замещении подобны этим интермедиатам, то можно объяснить предпочтительность замещения по положению 3. Высшая занятая молекулярная орбиталь индола также имеет большую электронную плотность на атоме С-3 по сравнению с С-2, поэтому даже в случае электрофильной атаки по «раннему» переходному состоянию можно ожидать атаки по положению 3. Таким образом, предпочтительное направление электрофильной атаки такое же, как и для простых енаминов – β -положение по отношению к атому азота.

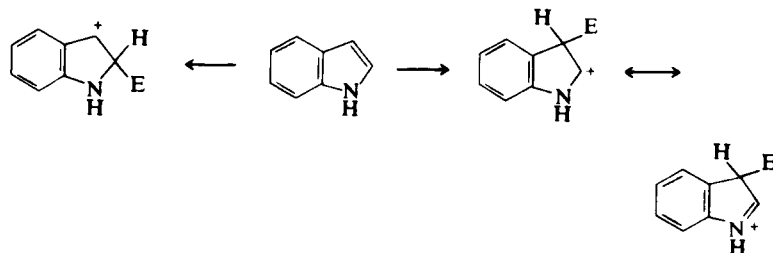


Рис. 6.29. Интермедиаты, образующиеся при электрофильной атаке по углеродным атомам в положениях 2 и 3.

Таблица 6.4. Электрофильное замещение в индоле^a

| Вводимые функциональные группы | Реагенты и условия | Литература |
|---|---|-----------------------------------|
| NO ₂ | PhCONO ₂ , 0 °C | |
| Br | N-Бромосукцинимид, CCl ₄ , 80 °C | 111 ^b |
| Cl | N-Хлоросукцинимид, MeOH, 20 °C | 112 |
| CHO | POCl ₃ , Me ₂ NCHO, 20–35 °C | 113, 114 ^b |
| COMe | (MeCO) ₂ O, нагревание | 115 |
| CH ₂ CH ₂ NO ₂ | CH ₂ = CHNO ₂ , 0–20 °C | 116 ^c |
| CH ₂ CH ₂ COMe | CH ₂ = CHCOMe, MeCO ₂ H, (MeCO) ₂ O, 1 | 117 |
| CH ₂ C = NOH.CO ₂ Et | BrCH ₂ C = NOH.CO ₂ Et, Na ₂ CO ₃ , 20° C | 100 °C 118 119 ^d |
| CH ₂ NMe ₂ | CH ₂ O, Me ₂ NH, MeCO ₂ H, 20° C | |
| N = NPh | PhN ₂ ⁺ Cl ⁻ , водн. KOH, 0° C | 120 ^e |
| SO ₃ H | SO ₃ —пиридин, нагревание | 121 ^{*k} 122 |

^a Образуются с хорошими выходами 3-замещенные индолы, кроме случаев.

^b Выход 35%. Кроме особо оговоренных случаев.

^c Реакцию проводят с 2-метиллиндолом [113]. 3-Хлориндол удобен для получения N-хлориндола гипохлоритом натрия с последующей каталитической перегруппировкой [114].

^d 3-Ацетиллиндол получают с хорошим выходом при добавлении к реакционной смеси антиоксиданта.

^e В качестве электрофила используют CH₂ = C(NO)CO₂Et.

^f Реакция Маннинга.

^g Выходы продуктов сочетания низкие для индола и высокие для 2-алкилиндолов.

Индол – очень слабое основание ($pK_a = -3,6$), устойчивый катион образуется при протонировании в положении 3, а не атома азота. Атом азота легко протонируется в нейтральном водном растворе, поэтому происходит быстрый обмен на дейтерий, но реакция эта обратима и быстрый обмен не мешает протонированию по положению 3. 3-Замещенные индолы также преимущественно протонируются по положению 3.

Примеры других реакций с электрофилами (по отношению к индолу как субстрату), в ходе которых образуются 3-замещенные индолы, представлены в табл. 6.4. Эти данные иллюстрируют легкость, с которой электрофильное замещение идет по положению 3; например, индол галогенируется и ацетируется в положении 3; так, индол легко вступает в реакции Вильсмейера с катализом кислорода, легко вступает в реакции Вильсмейера и Маннинга, может сочетаться с солями арильдиазония.

Но не все реакции индолов с электрофилами при

ведут к просто-

му замещению по положению 3. Для индолов, уже содержащих заместитель в этом положении, реакции с электрофилами носят более сложный характер. В этом случае природа продуктов замещения зависит от природы электрофила и условий проведения реакции. Так, 3-метилиндол формилируется по атому азота, но сульфирование, diazосочетание и ацетилирование (в присутствии кислоты Льюиса) приводят к образованию 2-замещенных соединений. Такие соединения в большинстве случаев получают в результате первоначальной атаки электрофила по атому С-3 с последующим 1,2-сдвигом в промежуточном катионе. Два примера таких реакций для 3-метилиндолола, для которых существуют убедительные доказательства первоначального замещения по положению 3, показаны на рис. 6.30.

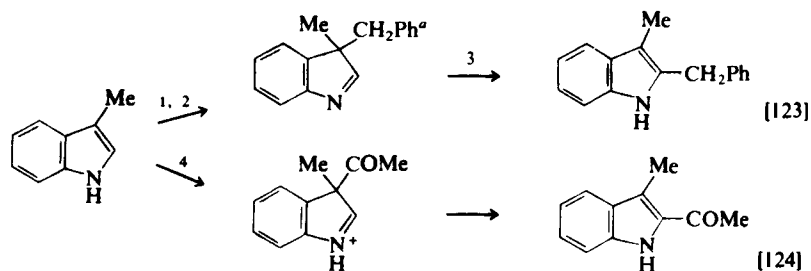


Рис. 6.30. Электрофильное замещение по С-2 с первоначальной атакой по атому С-3 и последующей перегруппировкой.

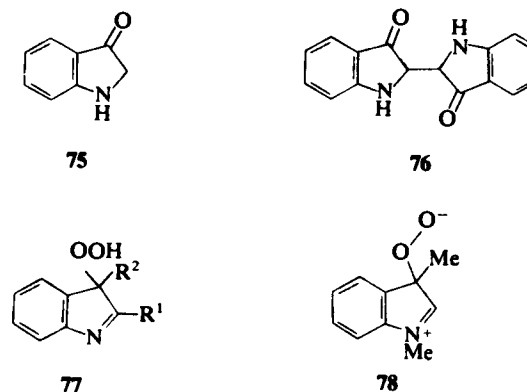
Реагенты: 1 — EtMgBr; 2 — PhCH₂Br; 3 — HCl; 4 — (MeCO)₂O, BF₃—эфир. а — выделенный интермедиат.

Электрофильное замещение индолов в сильноокислых средах может также привести к образованию соединений, отличных от 3-замещенных. Это обусловлено тем, что в сильной кислоте индол протонируется по положению 3 и гетероциклическое кольцо, таким образом, дезактивируется для дальнейшей атаки. Например, 2-метилиндол нитруется в шестичленный цикл (по положению 5), а не по атому С-3 при использовании концентрированной азотной кислоты в серной кислоте [125].

6.5.5. РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Индол легко окисляется кислородом воздуха и многими другими окислителями. Реакции окисления часто протекают достаточно сложно и во многих случаях приводят к раскрытию пятичленного

цикла. Обычно окислитель атакует сначала атом С-3. Незамещенный индол первоначально окисляется под действием кислорода воздуха и света до индоксила (75), который реагирует дальше по механизму радикального сочетания с образованием димера 76, а затем, среди других продуктов, — красителя индиго (разд. 6.5.6). Радикальная частица, образующаяся в результате отрыва водорода из положения 2 индоксила (75), стабилизирована [126] и может димеризоваться или присоединяться к другим молекулам индола. 3-Замещенные индолы окисляются кислородом по положению 3 с образованием пероксидов 77, которые могут реагировать дальше по различным направлениям. Синглетный кислород в присутствии сенсибилизатора образует такой же тип пероксида, но, возможно, в результате электрофильной атаки по атому С-3, так как цвиттер-ионный интермедиат 78, ожидаемый для такой атаки 1,3-диметилиндолола, был обнаружен [127].



В качестве иллюстрации реакций, следующих за фотоокислением, приведем разложение триптофана до формилкинурина (79), представленное на рис. 6.31 [128]. Превращение триптофана в формилкинурин *in vivo*, по-видимому, происходит подобным же образом.

Хороший метод окисления триптофанов и других 3-замещенных индолов по положению 2 заключается в использовании смеси концентрированной соляной кислоты и диметилсульфоксида; в результате реакции образуются оксиндолы 80 [129].

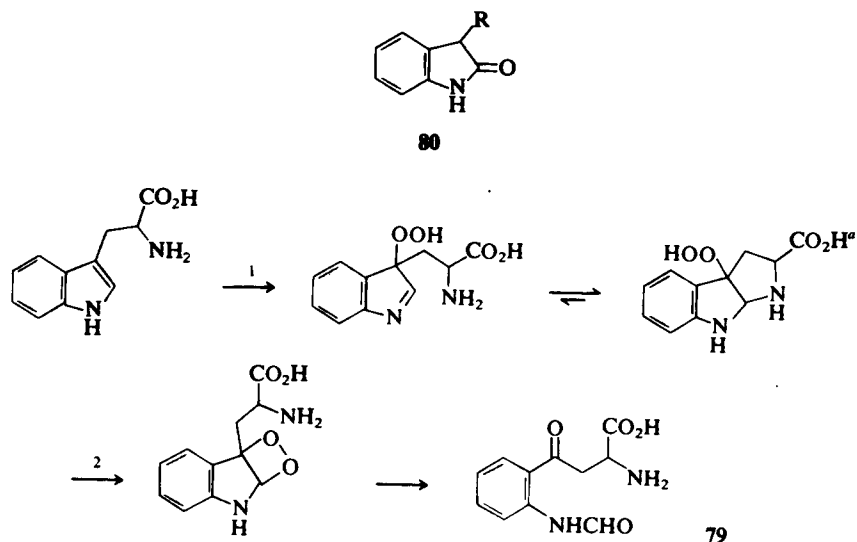


Рис. 6.31. Окисление триптофана.

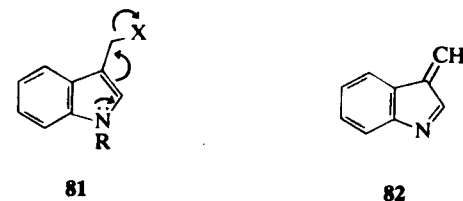
Реагенты: 1 — O_2 , сенси. $h\nu$; 2 — водн. Na_2CO_3 . а — выделенный интермеднат.

Индолы можно селективно восстановить либо по пяти-, либо по шестичленному циклу. В результате восстановления по Бёрчу (литием в жидком аммиаке в присутствии источника протонов) получают 4,7-дигидроиндолы. Пятичленный цикл восстанавливается в кислой среде (по-видимому, через образование катиона) рядом реагентов. Например, использование комплекса триметиламин—боран приводит к образованию 2,3-дигидроиндолов в присутствии соляной кислоты [130].

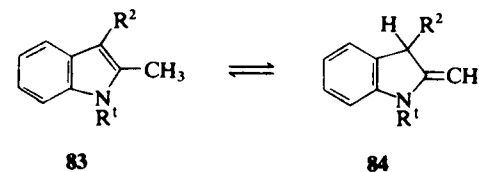
6.5.6. СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДОЛОВ

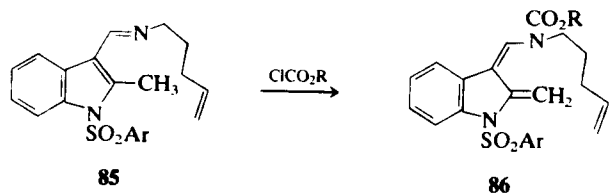
Электронодонорный характер индольного ядра оказывает влияние на свойства заместителей в пятичленном цикле (особенно находящихся в положении 3) в большинстве случаев такое же, как было описано ранее для пятичленных гетероциклов. Например, реакционная способность карбонильной группы индол-3-карбоксальдегида понижена в результате сопряжения с π -электроноизбыточной циклической системой, но при этом облегчен отрыв уходящих групп, находящихся в α -положении 3-алкильного заместителя (как в структуре 81). Последний тип взаимодействия очень важен, так как

дает возможность вводить функционализированные углеродные цепи в положение 3. Для этой цели широко используются грамин (81, $R = H$, $X = NMe_2$) и его иодометилат ($X = N^+Me_3$). Например, реакцией иодометилата с цианидом получают 3-индолилacetонитрил, который легко восстанавливается до триптамина или гидролизуется до индолил-3-уксусной кислоты. Триптофан может быть получен аналогичным образом при использовании в качестве нуклеофила карбаниона NO_2CHCO_2Et с последующим восстановлением нитрогруппы и гидролизом. Другой иллюстрацией легкости, с которой уходящие группы покидают атом углерода, присоединенный к атому C-3, служит восстановление 3-гидроксиметилindoла до 3-метилindoла алюмогидридом лития [131]. По-видимому, катализируемое основанием элиминирование приводит к образованию интермедната 82, который затем захватывает гидрид-ион. Это подтверждается тем фактом, что если при атоме азота находится заместитель, например метильная группа, интермеднат 82 не может образоваться и восстановления спирта не происходит [131].



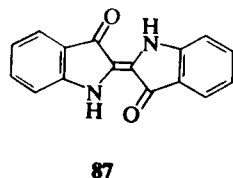
Другой тип активации проявляется в повышенной кислотности протонов алкильных заместителей в положении 2. Метильная группа в положении 2 в 2,3-диметилindoле селективно подвергается кислотно катализируемому дейтерообмену; эта и другие реакции согласуются с существованием таутомерного равновесия $83 \rightleftharpoons 84$ для 2-метилindoлов. Замечательным примером подвижности протонов метильной группы в положении 2 может служить ацилирование имида 85: сначала образуется неустойчивый диен 86, который затем вступает во внутримолекулярное циклоприсоединение Дильса—Альдера [132]. Эта реакция открывает удобный путь синтеза сложных индольных алкалоидов.





Индол-2- и индол-3-карбоновые кислоты декарбоксилируются при нагревании в кислой среде, и в этом случае также протоирирование по положению 3 способствует протеканию процесса.

2- и 3-Гидроксииндолы существуют преимущественно в кето-формах **80** и **75**. Протоны при атомах углерода, соседних с карбонильными группами, безусловно, очень кислые. Неустойчивость индоксила **75**, как было упомянуто выше, обусловлена его склонностью к образованию радикала при отщеплении водорода. Окисление радикального димера **76** также происходит очень легко и приводит к образованию нерастворимого синего красителя индиго (**87**). Его используют в промышленности для окрашивания тканей в виде водорастворимой натриевой соли восстановленной частицы **76**, которая затем на воздухе окисляется до индиго. Цвет



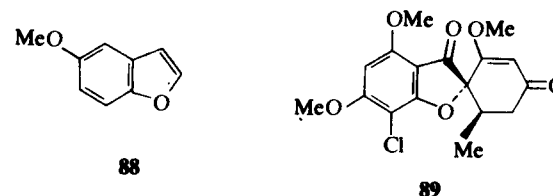
индиго обусловлен наличием двух винилогов амидной функции и не сильно зависит от наличия бензольных колец и заместителей в них [133]. Производные индиго встречаются в природе и с древних времен использовались в качестве синих и пурпурных красителей.

6.6. ДРУГИЕ БЕНЗО[*b*]КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

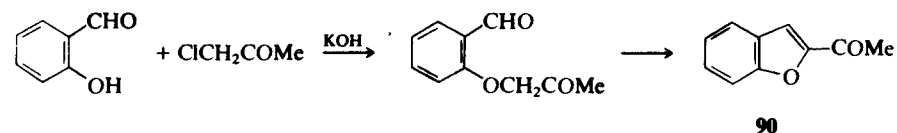
6.6.1. БЕНЗО[*b*]ФУРАНЫ (обзоры см. [134—136])

Циклическая система бензофурана входит в состав многих природных соединений и синтетических лекарственных препаратов, хотя и не так распространена, как индол. В природе встречаются

некоторые полностью ненасыщенные бензофураны; в качестве примера приведем 5-метоксипроизводное **88**, обладающее бактерицидными свойствами. Большинство же природных производных этого ряда имеет либо восстановленное, либо каким-нибудь другим образом модифицированное пятичленное кольцо; примером может служить противогрибковый антибиотик гризеофульфин (**89**) (обзоры см. [137, 138]).

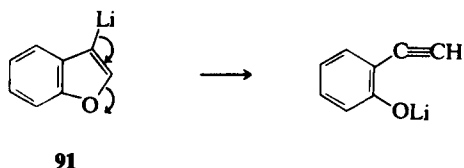


Бензофуран встречается в каменноугольной смоле, но в полупромышленных масштабах его получают дегидрированием в газовой фазе и циклизацией 2-этилфенола. Аналогично могут быть получены простейшие алкилбензофураны. Для синтеза замещенных бензофуранов используют циклизации различных типов; одна из них упоминалась ранее в гл. 4, табл. 4.4. Эти методы часто применяют для производства функционализированных бензофуранов, так как синтез кольца обеспечивает более легкий путь к достижению цели, чем электрофильное замещение в исходном гетероцикле. Например, 2-ацетилбензофуран (**90**) удобно получать из 2-гидроксибензальдегида и хлороацетона [139].

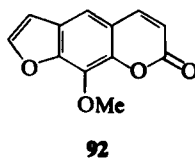


Пятичленный цикл имеет очень слабый ароматический характер, и кольцо легко раскрывается под действием окислителей и восстановителей; в присутствии концентрированных минеральных кислот и кислот Льюиса происходит полимеризация. Реакции электрофильного замещения идут по положению 2, а не 3, в противоположность индолу: очевидно, атом кислорода недостаточно стабилизирует 3Н-катион. Бензофураны образуют 2-карбоксальдегиды по реакции Вильсмейера с посредственными выходами и могут быть

пронитрованы по положению 2 смесью азотной и уксусной кислот. Бензофуран реагирует с галогенами, давая продукты 2,3-присоединения, которые затем образуют смесь 2- и 3-галогенбензофуранов при потере галогеноводорода. Бензофуран, как и фуран, может быть селективно литирован по положению 2 [14], и это открывает путь к альтернативному мягкому методу введения электрофилов к атому С-2. 3-Литийбензофуран (91) можно получить обменом атома галогена на металл в 3-галогенбензофуранах, но он термически неустойчив и раскрывается с образованием 2-гидроксифенилацетилена. Этот тип раскрытия характерен для неароматических β -литированных эфиров енолов.



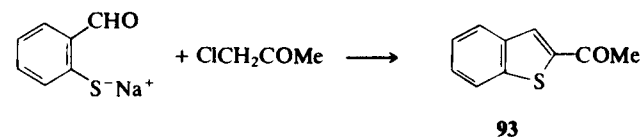
Связь С-2 – С-3 склонна к реакциям циклоприсоединения, наиболее важными из которых можно назвать фотохимическое [2 + 2]-присоединение. Примером служит реакция, наблюдаемая для бензофурана 92. Это свойство используют при лечении ультрафиолетом псориаза — болезни, которая связана с перепроизводством в организме ДНК. Было показано, что с тиминном, одним из оснований нуклеиновых кислот, при облучении образуется [2 + 2]-аддукт по двойной связи пятичленного цикла. Эта реакция позволяет понять возможный механизм действия этого соединения *in vivo* [140].



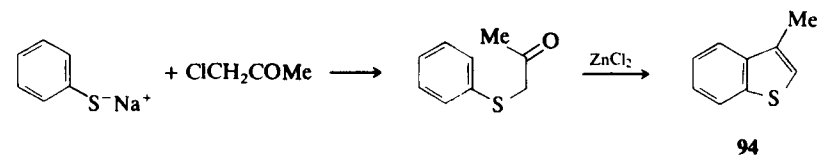
6.6.2. БЕНЗО[*b*]ТИОФЕНЫ (обзоры см. [141, 142])

Бензотиофеновая циклическая система встречается в природе, но наиболее важные представители этого ряда синтезируют в лабораторных условиях. Производные бензотиофена находят применение

в качестве красителей, лекарственных препаратов, пестицидов и для многих других целей. Бензотиофен — термически устойчивое, низкоплавкое твердое вещество с запахом, напоминающим запах нафталина, присутствует в каменноугольной смоле. Наиболее распространенный метод синтеза циклической системы состоит в циклизации *орто*-замещенных бензолов [143]. Например, 2-



ацетилбензотиофен (93) можно получить аналогично соответствующему бензофурану 90, как было описано в предыдущем разделе. Бензотиофены можно также синтезировать из подходящих монозамещенных бензолов внутримолекулярной циклизацией по типу реакции Фриделя—Крафтса. Иллюстрацией служит получение 3-метилбензотиофена (94).



Пятичленная циклическая система бензо[*b*]тиофенов более стабильна, чем у бензофурана. При окислении пероксидом водорода получают бензотиофен-S,S-диоксид. Связь С-2 — С-3 можно восстановить при действии натрия в спирте. Положение 3 в молекуле бензотиофена более реакционноспособно в реакциях электрофильного замещения, чем положение 2, хотя обычно образуются оба изомера; в этом отношении бензотиофен больше напоминает индол, чем бензофуран. Бензотиофен, однако, менее реакционноспособен по отношению к электрофилам, чем тиофен [75, 144]. Его можно пронитровать азотной кислотой в уксусном ангидриде: преимущественно образуется 3-нитробензотиофен. Ацилирование по Фриделю—Крафтсу требует применения в качестве катализатора кислоты Льюиса и дает 3-замещенные производные. 3-Хлоро- и 3-бромпроизводные могут быть получены без использования катализатора.

Наличие электроноакцепторного заместителя в положении 3 дезактивирует пятичленное кольцо к электрофильной атаке и в этом случае замещение идет в шестичленный цикл. Например, при нитровании 3-ацетилбензотиофена получают смесь 4-, 5-, 6- и 7-нитропроизводных, но замещения по положению 2 не происходит [145].

Многие другие реакции бензотиофенов подобны реакциям тиофенов. Циклическая система легко литируется по положению 2, и получаемые литийбензотиофены служат прекрасными промежуточными соединениями для синтеза других 2-замещенных производных. Магнийпроизводные могут быть получены из 3-галогенбензотиофенов, в то время как 3-литийпроизводные термически неустойчивы и легко раскрывают цикл аналогично 3-литийбензофурану (91). При температуре -80°C , однако, 3-литийбензотиофен реагирует с рядом электрофилов с образованием 3-замещенных производных с хорошими выходами. Бензотиофен вступает в реакции циклоприсоединения различных типов по связи С-2 — С-3. Примеры таких реакций приведены на рис. 6.32.

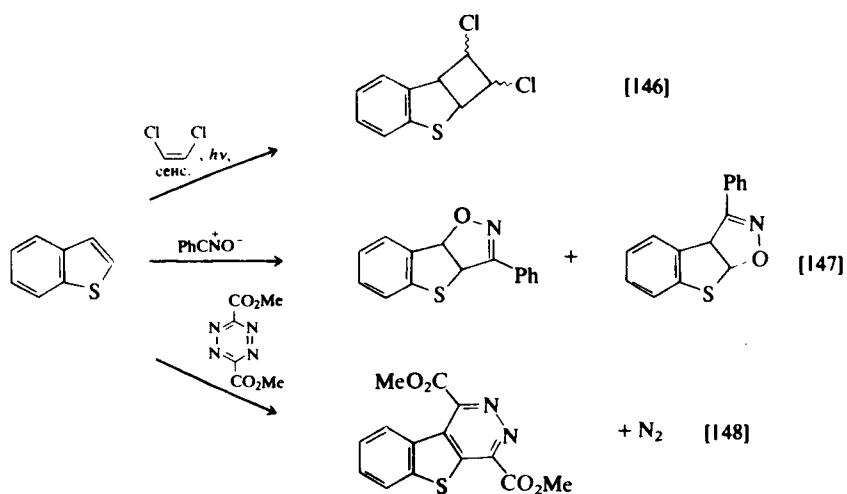
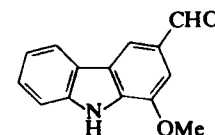


Рис. 6.32. Реакции циклоприсоединения к бензотиофену.

6.6.3. КАРБАЗОЛЫ (обзор см. [149])

Дибензоконденсированный гетероцикл карбазол содержится в каменноугольной смоле. Среди растительных алкалоидов встречаются некоторые производные карбазола [101, 102], например 1-

метоксикарбазол-3-карбоксальдегид (муррайянин, 95). Ряд производных карбазола применяют в качестве красителей, а N-винилкарбазол используют как мономер для получения пластмасс.



95

Существует несколько основных методов конструирования циклической системы, основанных на синтезе индола по Фишеру (разд. 6.5.2) из производных циклогексанона; образующиеся тетрагидрокарбазолы легко ароматизируются при нагревании с серой или палладием. Другим методом служит разложение 2-азидобифенилов (гл. 4. табл. 4.10), а также 1-арилбензотриазолов (реакция Гребель-Ульмана), которая будет рассмотрена в гл. 8, разд. 8.4.

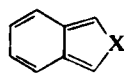
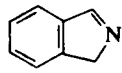
Карбазол не содержит таких реакционноспособных углеродных центров, как пиррол и индол, поэтому его химия очень отличается от химии вышеупомянутых гетероциклов. Он устойчив по отношению к кислотам и основаниям, хотя легко окисляется с образованием радикальных частиц. Электрофильное замещение преимущественно идет по положению 3, т. е. в *para*-положение по отношению к атому азота. Некоторый остаточный ароматический характер пятичленного цикла подтверждается тем фактом, что карбазол представляет собой гораздо более слабое основание, чем его ациклический аналог дифениламин. Карбазол не растворим в разбавленных минеральных кислотах. Подобно пирролу и индолу, карбазол образует калиевую, магниевую и литиевую соли и его можно алкилировать и ацилировать по атому азота в присутствии оснований.

6.7. БЕНЗО[с]КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

6.7.1. ВВЕДЕНИЕ

Бензо[с]конденсированные гетероциклы 96 и их производные не обнаружены в природе, но их синтезируют и широко изучают в плане исследования их структуры и свойств и установления их связи

с другими пятичленными ароматическими гетероциклами. Родоначалники классов – изоиндол (**96**, X = NH) (обзор см. [150]), изобензофуран (**96**, X = O) (обзор см. [151, 152]) и бензо[с]тиофен (**96**, X = S) (обзор см. [153]) – реакционноспособные соединения, которые можно выделить и изучить только при низких температурах. Они были впервые получены в 1962–1972 годах. Как показано в гл. 2, табл. 2.4, все три соединения имеют меньшую энергию резонанса, чем их бензо[*b*]конденсированные аналоги, но они значительно отличаются по ароматическому характеру. Изобензофуран, подобно самому фурану, обладает наименьшей ароматичностью из этих трех соединений и представляет собой, по существу, неароматическую *орто*-хиноидную частицу. Изоиндол и бензо[с]тиофен сохраняют значительный ароматический характер. Это можно проиллюстрировать для изоиндола тем, что он существует в растворе как таковой, а не в виде таутомера **97**, который обычно предпочтителен для иминов, даже несмотря на то, что таутомер **97** представляет собой сопряженную бензоидную систему. Изоиндол, однако, кинетически неустойчив, будучи в значительной степени электроноизбыточной системой, в связи с чем может очень легко сочетаться и реагировать с окислителями, аналогично пирролам, не замещенным по положению 2. Наличие электроноакцепторных заместителей повышает кинетическую стабильность изоиндолов, понижая их склонность к окислению и полимеризации. Все три гетероциклические системы **96** можно также стабилизировать с помощью стерических факторов, особенно введением заместителей в положения 1 и 3.

**96****97**

6.7.2. СИНТЕЗ ЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Для получения производных бензо[с]конденсированных гетероциклов используют различные реакции циклизации, но они не подходят для получения незамещенных соединений. Известно несколько путей замыкания циклов; два примера представлены на рис. 6.33. 1,2-Дибензоилбензол служит удобным исходным соединением для получения 1,3-дифенилпроизводных всех трех гетероци-

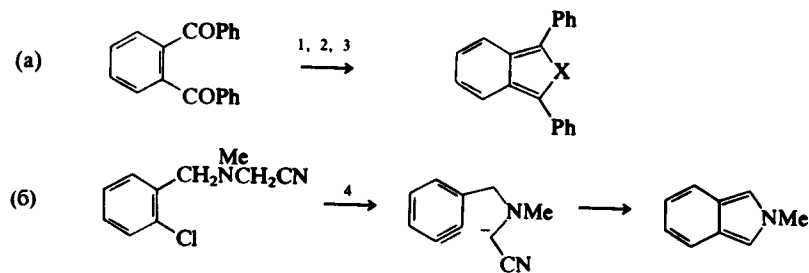
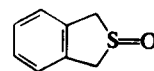
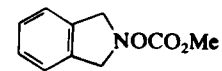
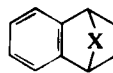
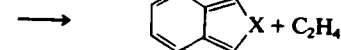


Рис. 6.33. Синтезы бензо[с]гетероциклов внутримолекулярной циклизацией.

Реагенты: 1 (для X=NMe) – MeNH₂, NaBH₄ [154]; 2 (для X=O) – KBH₄ [155]; 3 (для X=S) – PCl₅, KSCSEt [156]; 4 – KNH₂, NH₃ [157].

клов, а реакции аналогичны синтезам моноциклических соединений из 1,4-дикетонатов. N-Метилизоиндол может быть получен с хорошим выходом ариновой циклизацией (сравните с синтезами индола в гл. 4, табл. 4.6).

Для синтеза нестабильных незамещенных гетероциклов необходимо использовать предшественники, в которых требуемые циклические системы уже существуют в модифицированной или защищенной форме. Гетероциклы лучше всего генерировать и выделять с помощью техники газовой фазы при пониженном давлении, когда продукты реакции конденсируются на охлажденной поверхности. Удобным методом получения бензо[с]тиофена служит термическая дегидратация S-оксида **98** над Al₂O₃ [158], а изоиндола – пиролиз эфира **99** [159]. Ретро-реакция Дильса–Альдера – хороший метод синтеза этих соединений в газовой фазе; например, изобензофуран [160] и изоиндол [161] были получены пиролизом соединения **100** (X=O и NH) при 600–650 °С и низком давлении.

**98****99****100**

6.7.3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Химические свойства этих гетероциклов сходны со свойствами их моноциклических аналогов, но при этом обладают большей реакционной способностью. Наибольшей реакционной способностью обладают положения 1 и 3, соответствующие α -положениям в моноциклических системах. Реакции Дильса—Альдера легко идут по этим положениям для всех трех незамещенных соединений и для некоторых их производных. Как и можно было ожидать, циклоприсоединение Дильса—Альдера особенно легко проходит для производных изобензофурана. Пример генерирования *in situ* и внутримолекулярного циклоприсоединения представлен на рис. 6.34. Этот

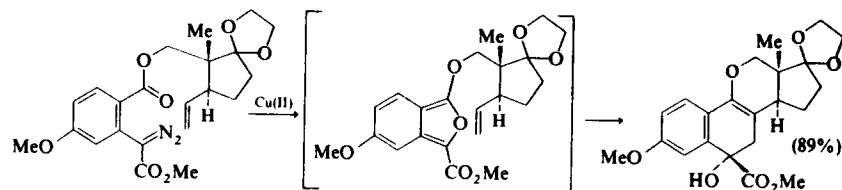
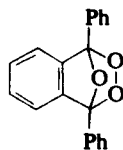


Рис. 6.34. Внутримолекулярное циклоприсоединение для изобензофурана.

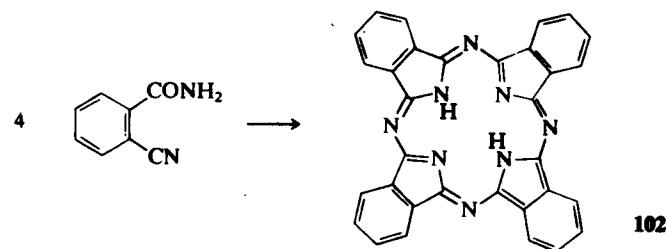
синтез позволяет получать 11-оксастероиды [163]. 1,3-Дифенилбензо[с]фуран может быть выделен, хотя и представляет собой реакционноспособный диен, который используют для определения наличия диенофилов, так как сам он окрашен, а его аддукты бесцветны [151, 152]. Аналогично происходит присоединение синглетного кислорода по положениям 1 и 3 с образованием нестабильных пероксидов типа 101. Это соединение в растворе превращается в 1,3-дифенилоилбензол; в связи с этим важно исключить кислород из реакционных смесей, содержащих изобензофураны. Наиболее ароматичный изоиндол вступает в реакции замещения, а не присоединения: например, 1-фенилизоиндол ацилируется по положению 3, формируется по Вильсмейеру и способен сочетаться с солями диазония по этому положению.



101

6.7.4. ФТАЛОЦИАНИНЫ [обзоры см. (164, 165)]

Фталоцианин 102 представляет собой устойчивое, сине-зеленое кристаллическое вещество, формальное производное изоиндола. Соединение образуется при восстановительной циклизации 2-цианобензамида в присутствии магния или сурьмы. По своему строению он напоминает порфирин (разд. 6.2.8) — имеет четыре атома азота во внутренней сфере молекулы, куда может встраиваться катион металла. Так, например, комплекс с медью(II) широко применяется в производстве красителей. Многие родственные красители получают введением заместителей к периферийным атомам углерода.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. *Моноциклические системы.* Пиррол — электроноизбыточный гетероцикл, легко окисляющийся и вступающий в реакции с электрофилами по положению 2. Это очень слабое основание, наиболее устойчивый катион образуется при протонировании по атому С-2, а не по атому азота. Это также слабая кислота, сравнимая по силе с алифатическими спиртами. Для пиррола более характерны реакции замещения, чем присоединения.

Фуран представляет собой менее ароматическое и менее нуклеофильное соединение, чем пиррол. С электрофилами он вступает в реакции как замещения, так и присоединения, выступает в качестве диена средней силы в реакциях циклоприсоединения.

Тиофен — ароматический гетероцикл, более реакционноспособный в отношении электрофилов, чем бензол, и менее, чем пиррол и фуран. Нитротиофены и подобные им соединения восприимчивы к атакам нуклеофилов. Наиболее характерны для тиофена реакции замещения, а реакции присоединения и циклоприсоединения наблю-

даются гораздо реже, чем для бензола. Алкилирование и ацилирование идет по атому серы. Атом серы из молекулы тиофена может быть восстановительно элиминирован под действием Ni-Ренея.

Сравнение некоторых свойств этих гетероциклических соединений представлено в табл. 6.5.

2. **Индолы.** Индол представляет собой электроноизбыточное ароматическое гетероциклическое соединение со свойствами, во многом напоминающими свойства пиррола, но с более выраженным «еиаминным» характером пятичленного цикла. Подобно пирролу, индол проявляет свойства слабой кислоты и очень слабого основания. Электрофильная атака идет строго по положению 3 в отличие от пиррола. Электрофильное замещение по атому С-3 про-

Таблица 6.5. Сравнение свойств пирролов, фуранов и тиофенов

| Свойства | Пиррол | Фуран | Тиофен |
|--|-----------------|-----------------|------------------|
| Резонансная энергия (РЭЭ) (β) | 0,039 | 0,007 | 0,032 |
| Ориентация электрофильной атаки ^а | 2- (3-) | 2- | 2- |
| Относительная скорость электрофильного замещения по атому С-2 ^б | 10 ⁶ | 1 | 10 ⁻² |
| Устойчивость по отношению к минеральным кислотам | Плохая | Плохая | Значительная |
| Литирование по атому С-2 | Да ^в | Да | Да |
| Нуклеофильное замещение ^г | Очень редко | Не всегда | Достаточно легко |
| Электрофильное присоединение | Не характерно | Характерно | Не характерно |
| Циклоприсоединение (в качестве диена) | " | " | " |
| [2+2]-Фотоприсоединение | Да (не часто) | Да | Да |
| Фотоперегруппировка | " | Да ^д | Да ^е |
| Образование связи 2-Нет-СН ₂ ^з | Очень легко | Легко | Достаточно легко |

^а Предпочтительное положение атаки для незамещенных соединений; атака по атому С-3 может происходить при условии, что в положениях 2 и 5 находятся заместители.

^б Приблизительные данные для бромирования см. [144].

^в Атом азота в пирроле должен быть замещен.

^г Атака гетероциклов, содержащих подходящие подходящие активные группы (NO₂ и др.).

^д Через сужение цикла до трехчленного.

^е В результате электроциклизации.

ходит в мягких условиях, и атака по этому положению наблюдается даже в том случае, когда там уже есть заместитель. Индол также легко окисляется по положению 3 и способен к раскрытию цикла по связи С-2 — С-3 под действием окислителей.

3. **Другие конденсированные гетероциклы.** Бензофуран проявляет низкую степень ароматичности пятичленного цикла и с электрофилами вступает в реакции как присоединения, так и замещения. Атака идет преимущественно по положению 2. Бензо[*b*]тиофен представляет собой более ароматическое соединение, чем бензофуран: он атакуется электрофилами по положению 3 и в меньшей степени по положению 2. Бензо[*c*]конденсированные гетероциклы — очень реакционноспособные соединения, быстро реагирующие с диенофилами по положениям, соседним с гетероатомами.

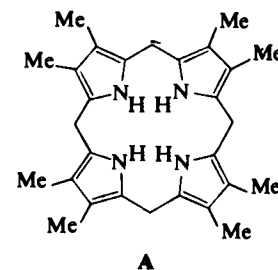
ЗАДАЧИ

1. Предложите приемлемые механизмы для каждого синтеза пиррола, представленного на рис. 6.3.

2. Предложите механизм реакции формилирования пиррола по Вильсмейеру (табл. 6.1), показывающий интермедиаы процесса.

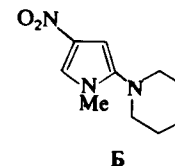
3. Укажите стадии протекания следующих реакций:

а) 3,4-Диметилпиррол реагирует с формальдегидом в присутствии уксусной кислоты с образованием тетрамера А с хорошим выходом.



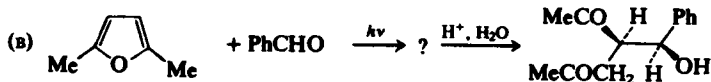
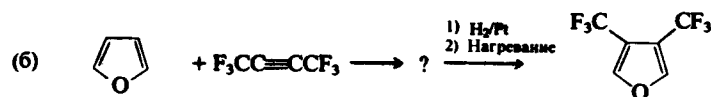
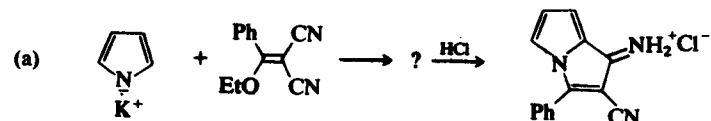
б) 2-Метилиндол при нагревании с метилвинилкетонам образует 2-метилкарбазол.

в) 3,4-Динитро-1-метилпиррол реагирует с пиперидином в ацетонитриле при кипячении с образованием пиррола Б.

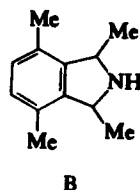


4. Предскажите наиболее вероятное направление атаки электрофилами следующих соединений: а) 1-метилпиррола, б) 2,4-диметилпиррола, в) 5-метилпиррол-2-карбоновой кислоты, г) фуран-2-карбоксальдегида, д) 2,3-диметилиндола, е) бензотиофен-3-карбоновой кислоты, ж) 1-фенилизониндола.

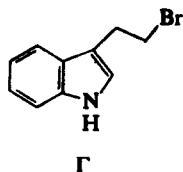
5. Во всех приведенных реакциях интермедиаты можно определить или выделить. Предложите структуры этих интермедиатов и механизмы реакций.



6. 2,5-Диметилпиррол при нагревании с оловом и разбавленной соляной кислотой образует дигидроизониндол В (57%). Предложите механизм реакции.



7. Индол Г нагревают с карбонатом калия в ацетонитриле и получают низкоплавкое кристаллическое соединение с брутто-формулой $C_{10}H_9N$, в ИК-спектре которого отсутствует полоса поглощения группы NH. Предложите структуру полученного соединения и объясните его образование.



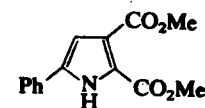
8. Оптически активный индол Д реагирует с натривой солью диэтилмалоната в толуоле с образованием соединения Е, которое представляет собой рацемат. Предложите механизм реакции, протекающей с потерей оптической активности.



Д; R = NHCHMe₂

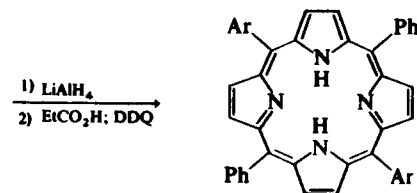
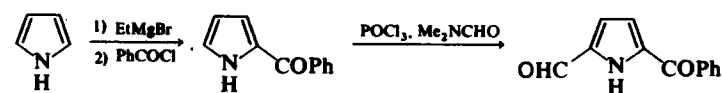
Е; R = CH(CO₂Et)₂

9. Пиррол Ж был получен в результате следующей последовательности превращений. Оксим ацетофенона алкилировали по атому кислорода ацетилендикарбонным эфиром в присутствии метоксида натрия и алкилированный оксим затем нагревали до 170—180 °С. Используя в качестве аналогии механизм синтеза индола по Фишеру, предложите механизм для этой реакции.



Ж

10. Метод синтеза асимметричных тетраарилпорфиринов из пирролов приведен ниже. Предложите механизм каждой стадии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Jones R.A., Bean G.P., The Chemistry of Pyrroles, Acad. Press, London, 1977.
2. Gossauer A., Die Chemie der Pyrrole, Springer-Verlag, Berlin, 1974.
3. Pyrroles, Part 1, ed. R.A.Jones, Wiley-Interscience, New York, 1990.
4. Fischer H., Org.Synth., Coll. Vol. 2, 1943, p. 202.
5. Breukelman S.P., Meakins G.D., Tirel M.D., J.Chem. Soc., Chem. Commun., 1982, p. 800.
6. Stetter H., Lauterbach R., Ann., 1962, Bd. 655, S. 20.
7. Nozaki H., Koyama T., Mori T., Tetrahedron, 1969, Vol. 25, p. 5357.
8. Elming N., Clauson-Kaas N., Acta Chem. Scand., 1952, Vol. 6, p. 867.
9. Chan T.H., Lee S.D., J.Org.Chem., 1983, Vol. 48, p. 3059.
10. Terry W.G., Jackson A.H., Kenner G.W., Kornis G., J.Chem.Soc., 1965, p. 4389.
11. Ichimura K., Ichikawa S., Imamura K., Bull.Chem. Soc. Jpn., 1976, Vol. 49, p. 1157.
12. Trost B.M., Keinan E., J.Org.Chem., 1980, Vol. 45, p. 2741.
13. Padwa A., Norman B.H., J.Org.Chem., 1990, Vol. 55, p. 4801.
14. Gschwend H., Rodriguez H.R., Org. Reactions, 1979, Vol. 26, p. 21.
15. Guida W.C., Mathre D.J., J.Org.Chem., 1980, Vol. 45, p. 3172.
16. Boyer J.H., Nitroazoles, VCH, Deerfield Beach, Florida, 1986.
17. Gilow H.M., Burton D.E., J.Org.Chem., 1981, Vol. 46, p. 2221.
18. Eyley S.C., Giles R.G., Heaney H., Tetrahedron Lett., 1985, Vol. 26, p. 4649.
19. Dalla Croce P., La Rosa C., Rittieni A., Synthesis, 1989, p. 783.
20. Adler A.D., Longo F.R., Finarelli J.D., Goldmacher J., Assour J., Korsakoff L., J. Org. Chem., 1967, Vol. 32, p. 476.
21. Anderson H.J., Loader C., Synthesis, 1985, p. 353.
22. Bray B.L., Matthies P.H., Naef R., Solas D.R., Tidwell T.T., Artis D.R., Muchowski J.M., J. Org. Chem., 1990, Vol. 55, p. 6317.
23. Nicolaou K.C., Claremon D.A., Papahatjis D.P., Tetrahedron Lett., 1981, Vol. 22, p. 4647.
24. Wakefield B.J., Organolithium Methods, Acad. Press, London, 1988.
25. Chen W., Cava M.P., Tetrahedron Lett., 1987, Vol. 28, p. 6025.
26. Kaiser H.-P., Muchowski J.M., J. Org. Chem., 1984, Vol. 49, p. 4203.
27. Schultz A.G., Shen M., Ravichandran R., Tetrahedron Lett., 1981, p. 1767.
28. Jones G., Gilow H.M., Low J., J. Org. Chem., 1979, Vol. 44, p. 2949.
29. Jones R.L., Rees C.W., J.Chem.Soc. (C), 1969, p. 2249.
30. Busby R.E., Iqbal M., Khan M.A., Parrick J., Shaw C.J.G., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1979, p. 1578.
31. Jaureguiberry C., Fournie-Zaluski M.C., Combrisson S., Org. Magnetic Res., 1973, Vol. 5, p. 165.
32. Almeida J.A.P.B., Kenner G.W., Rimmer J., Smith K.M., Tetrahedron, 1976, Vol. 32, p. 1793.
33. Porphyrins and Metalloporphyrins, ed. K.M.Smith, Elsevier, Amsterdam, 1975.
34. Battersby A.R., McDonald E., Accounts Chem. Res., 1979, Vol. 12, p. 14.
35. Sargent M.V., Cresp T.M., in Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 4, ed. P.G.Sammes, Pergamon, Oxford, 1979, p. 693.
36. Dean F.M., Adv. Heterocycl. Chem., 1982, Vol. 30, p. 167; 1982, Vol. 31, p. 237.
37. Fischer N.H., Olivier E.J., Fischer H.D., Prog. Chem. Org. Nat. Prod., 1979, Vol. 38, p. 47.
38. Rao Y.S., Chem. Rev., 1976, Vol. 76, p. 625.
39. Scott L.T., Naples J.O., Synthesis, 1973, p. 209.

40. Nishiyama H., Sasaki M., Itoh K., Chem.Lett., 1981, p. 1363.
41. Clementi S., Fringuelli F., Linda P., Marino G., Savelli G., Taticchi A., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1973, p. 2097.
42. Salomaa P., Kankaanpera A., Nikander E., Kaipainen K., Aaltonen R., Acta Chem. Scand., 1973, Vol. 27, p. 153.
43. Baciocchi E., Clementi S., Sebastiani G.V., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1975, p. 875.
44. Heaney H., Papageorgiou G., Wilkins R.F., Tetrahedron Lett., 1988, Vol. 29, p. 2377.
45. Chadwick D.J., Willbe C., J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 1977, p. 887.
46. Chadwick D.J., McKnight M.V., Ngochindo R.I., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982, p. 1343.
47. Lieb F., Eiter K., Ann., 1972, Bd. 761, S. 130.
48. Lee M.W., Herndon W.C., J. Org. Chem., 1978, Vol. 43, p. 518.
49. Isaacs N.S., Tetrahedron, 1991, Vol. 47, p. 8463.
50. Dauben W.G., Krabbenhoft H.O., J.Am.Chem.Soc., 1976, Vol. 98, p. 1992.
51. Brion F., Tetrahedron Lett., 1982, Vol. 23, p. 5299.
52. Takaya H., Makino S., Hayakawa Y., Noyori R., J. Am. Chem. Soc., 1978, Vol. 100, p. 1965.
53. Rawson D.I., Carpenter B.K., Hoffmann H.M.R., J.Am. Chem. Soc., 1979, Vol. 101, p. 1786.
54. Müller I., Jäger V., Tetrahedron Lett., 1982, Vol. 23, p. 4777.
55. Faragher R., Gilchrist T.L., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1979, p. 249.
56. Schenck G.O., Steinmetz R., Ann., 1963, Bd. 668, S. 19.
57. Büchi G., Wüest H., J.Org.Chem., 1966, Vol. 31, p. 977.
58. Crombie L., Hemesley P., Pattenden G., J. Chem. Soc.(C), 1969, p. 1024.
59. Lipshutz B.H., Chem.Rev., 1986, Vol. 86, p. 795.
60. Jurczak J., Pikul S., Tetrahedron Lett., 1985, Vol. 26, p. 3039.
61. Takanishi K., Urabe H., Kuwajima I., Tetrahedron Lett., 1987, Vol. 28, p. 2281.
62. Iten P.X., Hofmann A.A., Eugster C.H., Helv. Chim. Acta, 1979, Bd. 62, S. 2202.
63. Brownbridge P., Chan T.-H., Tetrahedron Lett., 1980, Vol. 21, p. 3423.
64. Thiophene and its Derivatives, ed. S.Gronowitz, Parts 1—3, Wiley-Interscience, New York, 1985 and 1986.
65. Sridhar D.R., Jogibhutka M., Rao P.S., Handa V.K., Synthesis, 1982, p. 1061.
66. Middleton W.J., Engelhardt V.A., Fisher B.S., J.Am. Chem. Soc., 1958, Vol. 80, p. 2822.
67. Marino G., Adv.Heterocycl.Chem., 1971, Vol. 13, p. 235.
68. Campaigne E., LeSuer W.M., J.Am.Chem.Soc., 1948, Vol. 70, p. 415.
69. Kellogg R.M., Schaap A.P., Harper E.T., Wynberg H., J. Org. Chem., 1968, Vol. 33, p. 2902.
70. Schick J.W., Crowley D.J., J.Am.Chem.Soc., 1951, Vol. 73, p. 1377.
71. Dowle M.D., Hayes R., Judd D.B., Williams C.N., Synthesis, 1983, p. 73.
72. Valenta M., Koubek I., Coll.Czech.Chem.Comm., 1976, Vol. 41, p. 78.
73. Goldfarb Ya.L., Volkenstein J.B., Belenkij L.I., Angew. Chem. Int. End. Engl., 1968, Vol. 7, p. 519.
74. Gronowitz S., Moses P., Acta Chem.Scand., 1962, Vol. 16, p. 155.
75. Wakefield B.J., Organolithium Methods, Acad. Press, London, 1988.
76. Snieckus V., Chem.Rev., 1990, Vol. 90, p. 879.
77. Gilchrist T.L., Adv.Heterocycl.Chem., 1987, Vol. 41, p. 41.
78. Heldeweg R.F., Hogeveen H., Tetrahedron Lett., 1974, p. 75.
79. Porter A.E.A., Adv.Heterocycl.Chem., 1989, Vol. 45, p. 151.

80. *Meth-Cohn O., van Vuuren G.*, Tetrahedron Lett., 1986, Vol. 27, p. 1105.
81. *Benders P.H., Reinhoudt D.N., Trompenaars W.P.*, in Thiophene and its Derivatives, ed. S.Gronowitz, Part. 1, Wiley-Interscience, New York, 1985, p. 671.
82. *Lehn J.-M., Wipff G.*, J. Am. Chem. Soc., 1976, Vol. 98, p. 7498.
83. *Dell'Erba C., Spinelli D., Leandri G.*, Gazz.chim.Ital., 1969, Vol. 99, p. 535.
84. *Guañti G., Dell'Erba C., Thea S.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1974, p. 2357.
85. *Conde S., Corral C., Madronero R., Alvarez-Insua A.S.*, Synthesis, 1976, p. 412.
86. *Ames D.E., Ribeiro O.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans.1, 1975, p. 1390.
87. *van der Plas H.C., de Bie D.A., Geurtsen G., Reinecke M.G., Adickes H.W.*, Rec. Trav. Chim., 1974, Vol. 93, p. 33.
88. *Reinecke M.G.*, in Reactive Intermediates, Vol. 2, ed. R.A.Abramovitch, Plenum, New York, 1982, p. 367.
89. *Vernin G., Metzger J., Parkanyi C.*, J. Org. Chem., 1975, Vol. 40, p. 3183.
90. *Kotsuki H., Nishizawa H., Kitagawa S., Ochi M., Yamasaki N., Matsuoka K., Tokoroyama T.*, Bull.Chem.Soc. Jpn., 1979, Vol. 52, p. 544.
91. *Iddon B.*, Heterocycles, 1983, Vol. 20, p. 1127.
92. *Kuhn H.J., Gollnick K.*, Chem. Ber., 1973, Bd. 106, S. 674.
93. *Seitz G., Kämpchen T.*, Arch.Pharm., 1978, Bd. 311, S. 728.
94. *Gillespie R.J., Porter A.E.A.*, J. Chem. Soc.,Perkin Trans. 1, 1979, p. 2624.
95. *Hall R.H., der Hertog H.J., Reinhoudt D.N.*, J.Org.Chem., 1982, Vol. 47, p. 967.
96. *Belen'kii L.I., Gol'dfarb Ya.L.*, in Thiophene and its Derivatives, ed. S.Gronowitz, Part. 1, Wiley-Interscience, New York, 1985, p. 457.
97. *Padwa A.*, in Rearrangement in Ground and Excited States, Vol. 3, ed. P. de Mayo, Acad.Press, New York, 1980, p. 501.
98. *Barttrop J.A., Day A.C., Irving E.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1979, pp. 881, 966.
99. *Sundberg R.J.*, The Chemistry of Indoles, Acad.Press, New York, 1970.
100. Indoles, ed. W.J.Houlihan, Parts I—III, Wiley-Interscience, New York, 1972, 1979.
101. *Dalton D.R.*, The Alkaloids: the Fundamental Chemistry, Marcel Dekker, New York, 1979.
102. *Cordell G.A.*, Introduction to Alkaloids, Wiley-Interscience, New York, 1981.
103. *Robinson B.*, The Fischer Indole Synthesis, Wiley, Chichester, 1982.
104. *Baccolini G., Todesco P.E.*, J.Chem.Soc.,Chem. Commun., 1981, p. 563.
105. *Nakazaki M., Yamamoto K.*, J.Org.Chem., 1976, Vol. 41, p. 1877.
106. *Gassman P.G., van Bergen T.J., Gilbert D.P., Cue B.W.*, J. Am. Chem. Soc., 1974, Vol. 96, p. 5495.
107. *Lloyd D.H., Nichols D.E.*, Tetrahedron Lett., 1983, Vol. 24, p. 4561.
108. *Haefliger W., Knecht H.*, Tetrahedron Lett., 1984, Vol. 25, p. 285.
109. *Houlihan W.J., Parrino V.A., Uike Y.*, J. Org. Chem., 1981, Vol. 46, p. 4511.
110. *Katritzky A.R., Lue P., Chen Y.-X.*, J. Org. Chem., 1990, Vol. 55, p. 3688.
111. *Berti G., Da Settimo A., Nannipieri E.*, J. Chem. Soc.(C), 1968, p. 2145.
112. *Mousseron-Canet M., Boca J.-P.*, Bull.socchim.Fr., 1967, p. 1294.
113. *Powers J.C.*, J. Org. Chem., 1966, Vol. 31, p. 2627.
114. *De Rosa M., Alonso J.L.T.*, J. Org. Chem., 1978, Vol. 43, p. 2639.
115. *Smith G.F.*, J. Chem. Soc., 1954, p. 3842.
116. *Hart G., Liljegren D.R., Potts K.T.*, J. Chem. Soc., 1961, p. 4267.
117. *Ranganathan D., Rao C.B., Ranganathan S., Mehrotra A.K., Iyengar R.*, J. Org. Chem., 1980, Vol. 45, p. 1185.
118. *Szmuszkovicz J.*, J. Am. Chem. Soc., 1957, Vol. 79, p. 2819.

119. *Gilchrist T.L., Roberts T.G.*, J.Chem.Soc., Perkin Trans.1, 1983, p. 1283.
120. *Kuhn H., Stein O.*, Ber., 1937, Bd. 70, S. 567.
121. *Challis B.C., Rzepa H.S.*, J.Chem.Soc., Perkin Trans.2, 1975, p. 1209.
122. *Smith G.F., Taylor D.A.*, Tetrahedron, 1973, Vol. 29, p. 669.
123. *Jackson A.H., Smith P.*, Tetrahedron, 1968, Vol. 24, p. 2227.
124. *Jackson A.H., Naidoo B., Smith A.E., Bailey A.S., Vandrevale M.H.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, p. 779.
125. *Noland W.E., Smith L.R., Johnson D.C.*, J. Org. Chem., 1963, Vol. 28, p. 2262.
126. *Viehe H.G., Merényi R., Stella L., Janousek Z.*, Angew. Chem. Int. End. Engl., 1979, Vol. 18, p. 917.
127. *Saito I., Matsugo S., Matsuura T.*, J. Am. Chem. Soc., 1979, Vol. 101, p. 7332.
128. *Nakagawa M., Kato S., Kataoka S., Hino T.*, J. Am. Chem. Soc., 1979, Vol. 101, p. 3136.
129. *Savice W.E., Fontana E.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1976, p. 599.
130. *Berger J.G.*, Synthesis, 1974, p. 508.
131. *Leete E., Marion L.*, Can. J. Chem., 1953, Vol. 31, p. 775.
132. *Exon C., Gallagher T., Magnus P.*, J. Am. Chem. Soc., 1983, Vol. 105, p. 4739.
133. *Griffiths J.*, Colour and Constitution of Organic Molecules, Acad. Press, London, 1976, p. 195.
134. *Mustafa A.*, Benzofurans, Wiley-Interscience, New York, 1974.
135. *Cagniant P., Cagniant D.*, Adv. Heterocycl. Chem., 1975, Vol. 18, p. 337.
136. *Livingstone R.*, in Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Vol. IVA, ed. S.Coffey, Elsevier, Amsterdam, 1873, p. 141.
137. *Grove J.F.*, in Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, ed. L.Zechmeister, Springer-Verlag, Vienna, 1964, p. 203.
138. *Corcoran J.W., Hahn F.E.*, in Antibiotics, Vol. 3, Springer-Verlag, New York, 1975, p. 606.
139. *Elliott E.D.*, J. Am. Chem. Soc., 1951, Vol. 73, p. 754.
140. *Land E.J., Rushton F.A.P., Beddoes R.L., Bruce J.M., Cernik R.J., Dawson S.C., Mills O.S.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1982, p. 22.
141. *Iddon B., Scrowston R.M.*, Adv. Heterocycl. Chem, 1970, Vol. 11, p. 177.
142. *Scrowston R.M.*, Adv.Heterocycl.Chem., 1981, Vol.29, p. 171.
143. *Iddon B.*, in New Trends in Heterocyclic Chemistry, ed. R.B. Mitra, Elsevier, Amsterdam, 1979, p. 250.
144. *Clementi S., Linda P., Marino G.*, J. Chem. Soc.(B), 1971, p. 79.
145. *Brophy G.C., Sternhell S., Brown N.M.D., Brown I., Armstrong K.J., Martin-Smith M.*, J. Chem. Soc.(C), 1970, p. 733.
146. *Neckers D.C., Dopfer J.H., Wynberg H.*, J. Org. Chem., 1970, Vol. 35, p. 1582.
147. *Caramella P., Cellerino G., Grunanger P., Albini F.M., ReCellerino M.R.*, Tetrahedron, 1978, Vol. 34, p. 3545.
148. *Seitz G., Kämpchen T.*, Arch. Pharm., 1976, Bd. 309, S. 679.
149. *Joule J.A.*, Adv. Heterocycl. Chem., 1984, Vol. 35, p. 83.
150. *Bonnett R., North S.A.*, Adv. Heterocycl. Chem., 1981, Vol. 29, p. 341.
151. *Friedrichsen W.*, Adv. Cheterocycl. Chem., 1980, Vol. 26, p. 135.
152. *Rickborn B.*, Adv. Theor. Interesting Mol., 1989, Vol. 1, p. 1.
153. *Iddon B.*, Adv. Heterocycl. Chem., 1972, Vol. 14, p.331.
154. *Haddadin M.J., Chelhot N.C.*, Tetrahedron. Lett., 1973, p. 5185.
155. *Cava M.P., Mitchell M.J., Deana A.A.*, J. Org. Chem., 1960, Vol. 25, p. 1481.
156. *Schönberg A., Frese E.*, Chem. Ber., 1968, Bd. 101, S. 701.
157. *Jaques B., Wallace R.G.*, Tetrahedron, 1977, Vol. 33, p. 581

158. Cava M.P., Pollack N.M., Mamer O.A., Mitchell M.J., J. Org. Chem., 1971, Vol. 36, p. 3932.
159. Bonnett R., Brown R.F.C., Smith R.G., J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1973, p. 1432.
160. Wiersum U.E., Mijs W.J., Chem. Commun., 1972, p. 347.
161. Bornstein J., Remy D.E., Shields J.E., Chem. Commun., 1972, p. 1149.
162. Chacko E., Bornstein J., Sardella D.J., Tetrahedron, 1979, Vol. 35, p. 1055.
163. Hildebrandt K., Debaerdemaeker T., Friedrichsen W., Tetrahedron Lett., 1988, Vol. 29, p. 2045.
164. Moser F.H., Thomas A.L., Phthalocyanine Compounds, Reinhold, New York, 1963.
165. Poole V.D., in Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Vol. IVB, ed. S.Coffey, Elsevier, Amsterdam, 1977, p. 334.

7. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ДВУМЯ И БОЛЕЕ ГЕТЕРОАТОМАМИ

7.1. ВВЕДЕНИЕ

Ароматические шестичленные гетероциклические соединения, содержащие два, три и четыре атома азота в цикле, носят систематические названия диазины, триазины и тетразины соответственно. Некоторые представители этого класса гетероароматических соединений представлены в гл. 2, рис. 2.3. Три диазина имеют тривиальные названия пиридазин (1,2-диазин), пиримидин (1,3-диазин) и пиразин (1,4-диазин). Бензодиазины также имеют тривиальные названия (см. гл. 2, рис. 2.10), но триазины и тетразины называют по систематической номенклатуре.

Существует также большое число шестичленных гетероциклов, содержащих атомы азота и кислорода или атомы азота и серы. Эти гетероциклические соединения не обладают ароматическим характером и по своим химическим свойствам напоминают ациклические соединения, содержащие аналогичные функциональные группы. Некоторые представители этого класса гетероциклических соединений кратко рассмотрены в разд. 7.6. Настоящая глава посвящена в основном ароматическим диазинам и триазинам. Пиримидин, важный фрагмент нуклеиновых кислот, и родственные ему пурины рассматриваются в разд. 7.3.

7.2. ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ХИМИИ ДИАЗИНОВ, ТРИАЗИНОВ И ТЕТРАЗИНОВ

Диазины, триазины и тетразины могут быть отнесены к ароматическим соединениям, однако значения энергии резонанса для этих структур ниже, чем для бензола (см. гл. 2, табл. 2.4). По химическим свойствам диазины, триазины и тетразины в большей степени отличаются от бензола, чем пиридин. Некоторые основные аспекты химии шестичленных ароматических соединений с несколькими атомами азота перечислены ниже.

1. Увеличение числа атомов азота в цикле приводит к понижению энергии π -молекулярных орбиталей, в особенности тех, для ко-

торых участие р-орбиталей гетероатома наибольшее (см. гл. 2, разд. 2.1.1). Таким образом, увеличение числа атомов азота в молекуле затрудняет электрофильную атаку, но способствует атаке нуклеофилами.

2. Все атомы углерода в молекулах диазинов расположены в *орто*- или *пара*-положениях относительно гетероатома, за единственным исключением атома С-5 в пиримидине. Интермедиаты, образующиеся при присоединении нуклеофилов к этим атомам углерода, а также при депротонировании алкильных заместителей в этих положениях, резонансно стабилизируются с участием гетероатомов. Это обуславливает селективное активирование определенных атомов углерода в кольце. Например, все атомы углерода в пиридазине и пиразине расположены в *орто*- или *пара*-положении по отношению к одному из атомов азота кольца. В молекуле пиримидина атомы С-2, С-4 и С-6 расположены либо в *орто*-, либо в *пара*-положениях относительно одного из гетероатомов и испытывают влияние одновременно двух атомов азота. Атом С-5 пиримидина расположен в *мета*-положении относительно обоих гетероатомов. В 1,3,5-триазине каждый атом углерода активирован одновременно всеми тремя атомами азота (рис. 7.1).



Рис. 7.1. Влияние гетероатомов на атомы углерода в молекулах диазинов и триазинов.

Таблица 7.1. Значения pK_a (H_2O , 20 °C) для диазинов и некоторых их производных [1]

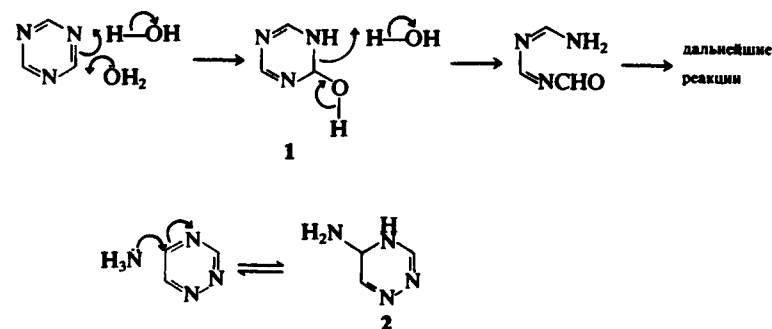
| | | | | | |
|------|------|------|-------------------|-------------------|------|
| | | | | | |
| 2,24 | 1,23 | 0,51 | -7,1 | -6,3 | -6,6 |
| | | | | | |
| 3,54 | 5,69 | 2,83 | 2,15 ^a | 1,66 ^b | |

^a Значение второй pK_a = 9,20 (для протона группы OH).

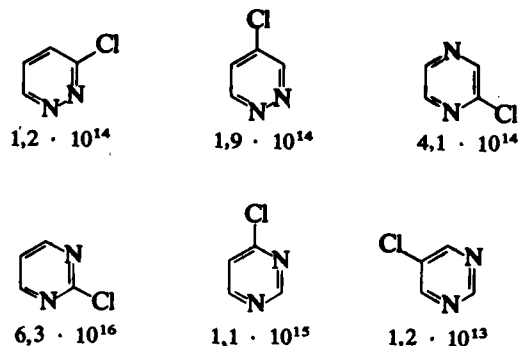
^b Значение второй pK_a = 8,63 (для протона группы OH).

3. Катионы, образующиеся при электрофильной атаке по атому азота, менее стабильны, чем соответствующие катионы пиридиния. Вследствие этого гетероциклы такого типа труднее образуют четвертичные соли, N-оксиды и в меньшей степени проявляют основные свойства, чем пиридины (табл. 7.1).

Как было указано в пунктах 1 и 2, реакции электрофильного замещения нехарактерны для диазинов, триазинов и тетразинов, если в молекуле не присутствуют сильные электронодонорные группы (такие, как амино или гидроксигруппы), нивелирующие влияние атомов азота. Легкость нуклеофильной атаки по гетероароматическому кольцу повышается с увеличением числа атомов азота в цикле, причем атака идет по активированным положениям. Так как диазинам, триазинам и тетразинам отвечает низкое значение энергии резонанса, то в результате атаки нуклеофилом чаще происходит присоединение или раскрытие цикла, чем замещение. Например, 1,3,5-триазин, хотя термически довольно стабилен, легко гидролизуется водой при 25 °C [2]. Интермедиатом этого процесса, по-видимому, служит аддукт 1. Раскрытие гетероцикла может также протекать под действием таких нуклеофилов, как аммиак или гидразин. В других случаях взаимодействие с нуклеофилами не сопровождается раскрытием цикла, а лишь приводит к продукту присоединения. Например, растворение 1,2,4-триазина в жидком аммиаке сопровождается образованием аддукта 2 [3]. Отметим, что нуклеофильная атака идет по положению 5, дважды активированному влиянием гетероатомов.



Влияние атомов азота на реакционную способность хлоропроизводных различных диазинов в реакциях нуклеофильного замещения, протекающего по механизму присоединения — элиминирования, продемонстрировано в табл. 7.2.

Таблица 7.2. Относительные скорости замещения хлора 4-нитрофеолят-ионом ($4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, MeOH , 50°C)^a [4]

^a Относительные значения скорости для хлорбензола 1, для 2-хлорпиримидина $2,7 \cdot 10^8$, для 3-хлорпиримидина $9,0 \cdot 10^6$, для 4-хлорпиримидина $7,4 \cdot 10^9$, для катиона 2-хлоро-N-метилпиримидия $1,3 \cdot 10^{21}$.

Все хлородиазины более активны, чем хлоропиримидины, что обусловлено присутствием второго атома азота, причем факторы скоростей замещения лежат довольно в узком интервале. Наиболее быстро замещение хлора протекает в 2- и 4-хлоропиримидинах, тогда как атом хлора в положении 5 пиримидина наименее активен. Это согласуется с селективной активацией положений 2, 4 и 6 пиримидина, обсужденной выше. Нуклеофильное замещение при C-4 в 4-хлоропиримидине протекает через интермедиат, в резонансной стабилизации которого принимают участие два гетероатома (рис. 7.2).

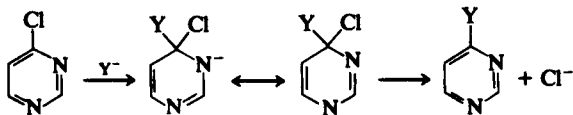
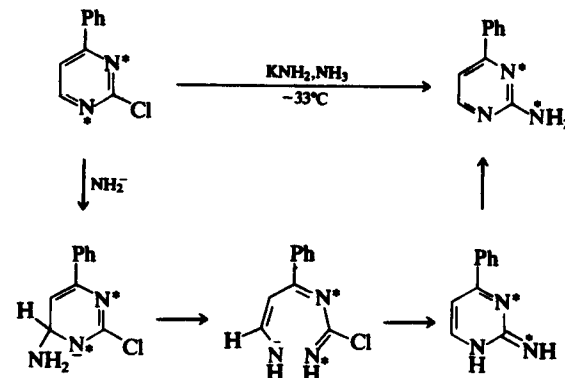


Рис. 7.2. Нуклеофильное замещение в 4-хлоропиримидине.

Можно предположить, что нуклеофильное замещение галогена в диазинах идет по механизму присоединения — элиминирования (АЕ). Однако существуют примеры нуклеофильного замещения с принципиально другим механизмом. Один из этих процессов — вза-

имодействие 2-хлоро-4-фенилпиримидина с амидом калия в жидком аммиаке, приводящее к 2-амино-4-фенилпиримидину. Хотя формально превращение 2-хлоро- в 2-аминопроизводное не противоречит схеме АЕ (рис. 7.2), в данном случае реализуется другой механизм нуклеофильного замещения. Реакция дважды меченного ^{15}N 2-хлоро-4-фенилпиримидина с амидом калия приводит к 2-амино-4-фенилпиримидину, содержащему лишь один атом ^{15}N в гетероцикле, в положении 3, другой меченый атом включен в экзоциклическую аминогруппу. Очевидно, что нуклеофильное замещение в данном случае протекает через промежуточное раскрытие цикла (рис. 7.3). Нуклеофильная атака амид-ионом по положению 6 пиримидиновое кольцо объясняет распределение меченых атомов азота в аминопроизводном. Этот механизм нуклеофильного замещения называется $\text{S}_\text{N}(\text{ANRORC})$ -механизмом (Addition of Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure — присоединение нуклеофила, раскрытие и замыкание цикла). Реакции замещения в диазинах и триазилах с участием амида калия протекают по схеме $\text{S}_\text{N}(\text{ANRORC})$ (обзор см. [5]).

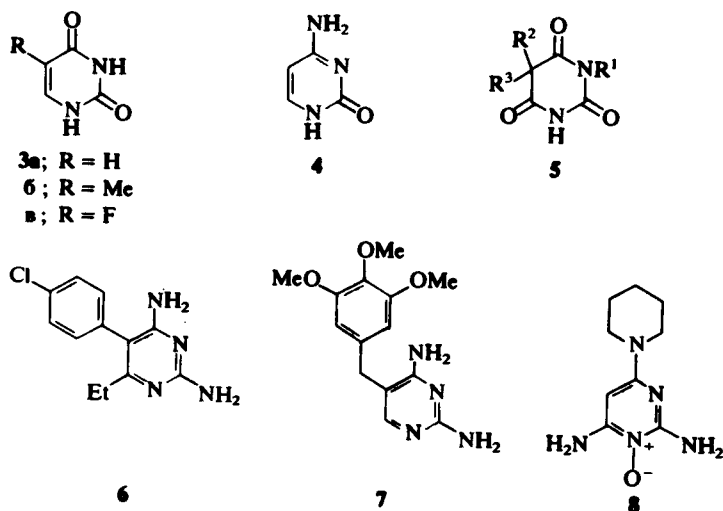
Рис. 7.3. $\text{S}_\text{N}(\text{ANRORC})$ -механизм.

7.3. ПИРИМИДИНЫ И ПУРИНЫ (обзоры см. [6—9])

7.3.1. ВВЕДЕНИЕ

Производные пиримидина — урацил (3а), тимин (3б) и цитозин (4) — довольно широко распространены в природе и входят в состав нуклеиновых кислот в виде N-углеводных производных. Физические и химические свойства подобных производных пиримидина

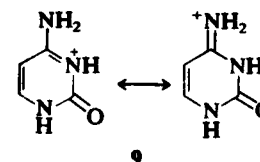
подробно изучены. Некоторые их аналоги используются как соединения, препятствующие синтезу и функционированию нуклеиновых кислот, например фтороурацил (3в) и анти-СПИД'овый препарат AZT (гл. 1). Другой важный класс пириимидиновых соединений, используемых в медицине, — барбитураты 5 ($R^1=H$, Me, $R^2, R^3=Alk$) [9]. Соединения этого класса долгое время использовались в качестве седативных препаратов, однако проблемы, связанные с их токсичностью и эффектом зависимости, способствовали их вытеснению аналогичными по действию препаратами другой природы. Некоторые диаминопроизводные пириимидина, такие, как приметамин (6) и триметоприм (7), используются как противовоспалительные средства; кроме того, триметоприм в сочетании с сульфониламидами — эффективный антибактериальный препарат. Препарат миноксидил (8) обладает сосудорасширяющим действием и используется для лечения гипертонической болезни. Среди производных пириимидина, имеющих большое биологическое значение, — витамин В₁ (41, гл. 8).



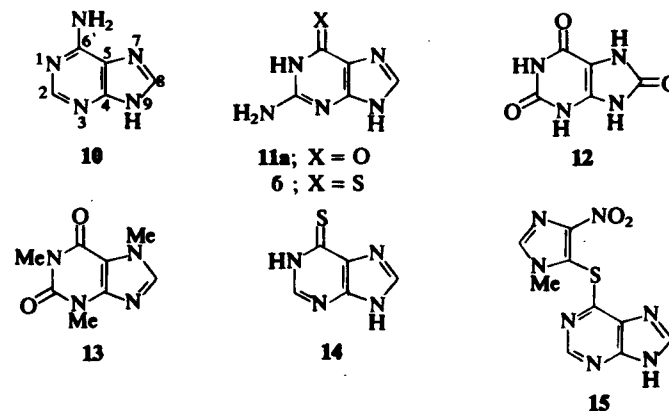
В твердом состоянии и в растворе для урацила, тимина и цитозина наиболее предпочтительны таутомерные формы 3 и 4 (обзор см. [10]). Например, для цитозина можно предположить еще пять других нецвиттерионных таутомерных форм, однако содержание таутомера 4 достигает 99,8%. Представления о таутомерии этих производных пириимидина чрезвычайно важны для понимания при-

роды водородных связей в нуклеиновых кислотах и подробно обсуждаются в разд. 7.3.6.

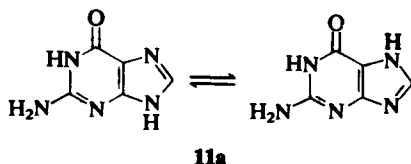
Пириимидин — водорастворимое, гигроскопичное соединение с т. пл. 22,5 °С и т. кип. 124 °С. Все природные производные пириимидина — высокоплавкие соединения из-за наличия межмолекулярных водородных связей. Так, температуры плавления кристаллических гидратов урацила, тимина и цитозина выше 300 °С. Как видно из данных табл. 7.1, пириимидин обладает свойствами слабого основания ($pK_a=1,23$). Урацил по основным свойствам значительно слабее пириимидина ($pK_a=-3,38$), а цитозин — сильнее ($pK_a=4,61$). Повышенная основность цитозина связана с возможностью мезомерной стабилизации катиона 9 с участием аминогруппы. Урацил также проявляет свойства слабой кислоты ($pK_a=9,5$).



Среди производных пурина огромное биологическое значение имеют аденин (10) и гуанин (11а). Важно отметить принятую в литературе необычную нумерацию системы пурина, показанную на примере аденина (10). Мочевая кислота (12) и кофеин (13) — также широко распространенные природные производные пурина. Некоторые аналоги аденина и гуанина, подобно производным пириимидина, известны как потенциальные химиотерапевтические средства. Тиогуанин (11б) и меркаптопурин (14) успешно используются для лечения острой лейкемии, азатиоприн (15) применяется как иммунодепрессант.



Проблема таутомерии в природных пуринах более сложна, чем в пиримидинах. Связано это с тем, что помимо амид — амидиновой таутомерии наблюдается еще и прототропная таутомерия пятичленного цикла. Гуанин в растворе существует в виде смеси двух таутомерных форм, в то время как аденин преимущественно в форме 10 [11].



Пурин — водорастворимое твердое вещество, т. пл. 216 °С, проявляет свойства слабого основания ($pK_a=2,3$) и слабой кислоты ($pK_a=8,96$). Аденин также растворим в воде и обладает более высокой температурой плавления (352 °С). Гуанин нерастворим в воде и большинстве органических растворителей, его температура плавления выше 350 °С. Аденин — сильное основание ($pK_a=4,25$), способен образовывать соли с минеральными кислотами по атому N-1. Протонирование гуанина ($pK_a=3,0$) проходит по атому N-7. Оба соединения способны образовывать кристаллические пикраты.

7.3.2. СИНТЕЗ ПИРИМИДИНОВ

Чаще всего при построении пиримидиновой гетероциклической системы используют конденсацию реагента, содержащего фрагмент N—C—N, с трехуглеродным фрагментом. Этот подход, основанный на использовании бис-электрофилов в сочетании с бис-нуклеофилами, широко распространен при конструировании гетероциклических систем (см. гл. 4, разд. 4.2.1). Оба атома азота фрагмента N—C—N реагируют как нуклеофилы, а два терминальных атома углерода фрагмента C—C—C — как электрофилы. Синтетическими эквивалентами фрагмента N—C—N обычно служат мочевины, тиомочевина и гуанидин. Производные α , β -непредельных карбонильных соединений (кетонов или кислот) применяют в качестве трехуглеродного фрагмента. Выбор того или иного синтетического эквивалента зависит от характера вводимых в молекулу пиримидина заместителей. На рис. 7.4 приведены примеры ретросинтетического анализа трех различных производных пиримидина.

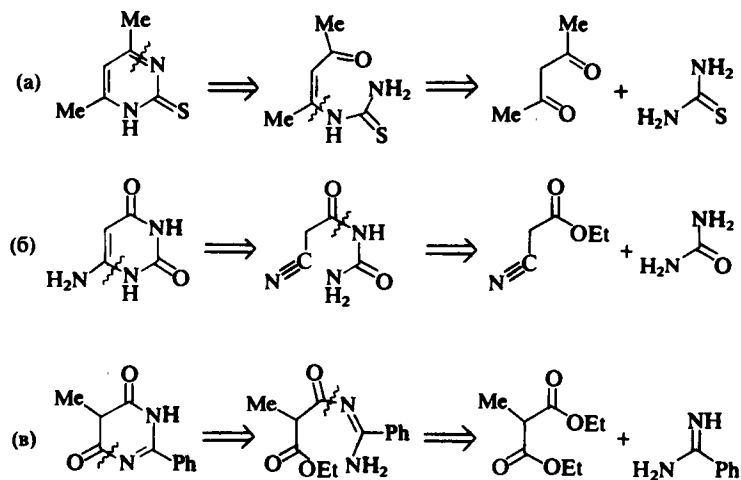


Рис. 7.4. Ретросинтетический анализ пиримидиновой системы.

Каждый из синтезов, представленных на рис. 7.4, может быть осуществлен на практике. Взаимодействие тиомочевины с ацетилацетоном в концентрированной соляной кислоте при кипячении приводит к 4,5-диметилтиопиримидону-2 (рис. 7.4, а). Синтезы, соответствующие схемам б и в на рис. 7.4, проводят при кипячении реагентов с этилатом натрия в этаноле [12—14]. Этот синтетический подход к пиримидиновой системе позволяет получать различные производные. На рис. 7.5 приведены примеры синтезов урацила [15] и цитозина [16]. В обоих случаях в качестве азотсодержащего фрагмента используют мочевины. Аналогичный метод синтеза пиримидина приведен в гл. 4, табл. 4.6.

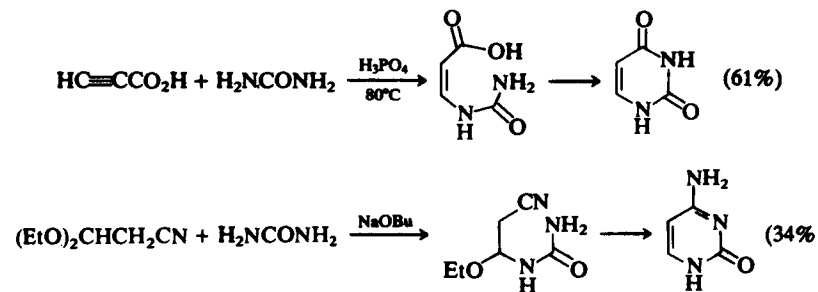


Рис. 7.5. Синтезы урацила и цитозина.

Другие методы синтеза пиримидинов носят более частный характер. 1,3-Дикарбонильные соединения, а также аналогичные реагенты при взаимодействии с формамидом образуют производные пиримидина, не содержащие заместителя в положении 2. Формамид в этом случае служит источником атома С-2 и атома азота гетероциклической системы. Этот метод был использован для синтеза незамещенного пиримидина (рис. 7.6, а) [17]. Аналогичный процесс,

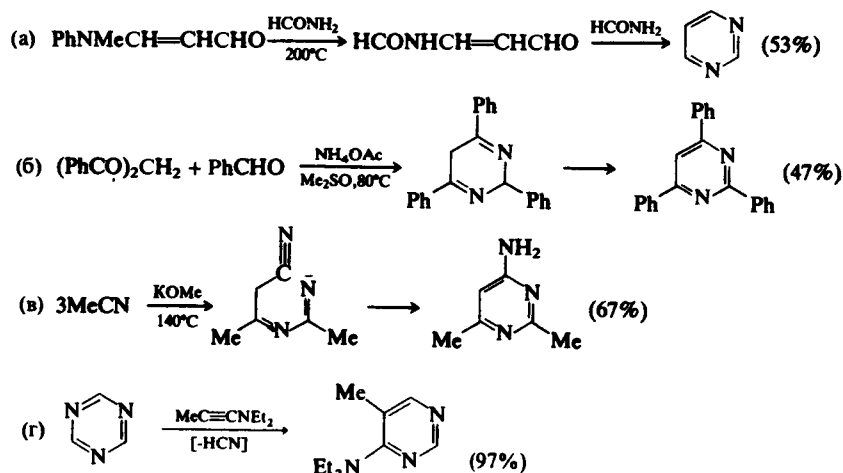


Рис. 7.6. Примеры методов синтеза пиримидинов.

приводящий к образованию пиримидиновой системы, наблюдается при взаимодействии 1,3-дикетона, альдегида и аммиака в присутствии окислителя (рис. 7.6, б) [18]. При синтезе пиримидинов в качестве исходных используют 1,3,5-триазины, выступающие в качестве электродефицитных диенов в реакции циклоприсоединения (рис. 7.6, в). Взаимодействие 1,2,4-триазинов с инаминами также приводит к производным пиримидина (обзор см. [19]).

7.3.3. СИНТЕЗ ПУРИНОВ

Поскольку пурин представляет собой совокупность двух конденсированных ароматических гетероциклических систем — пиримидиновой и имидазольной, то возможны два основных подхода к синтезу пуриновой системы. Первый основан на использовании в качестве исходного соединения производного пиримидина (рис. 7.7, а), а второй — производного имидазола (рис. 7.7, б). Вто-

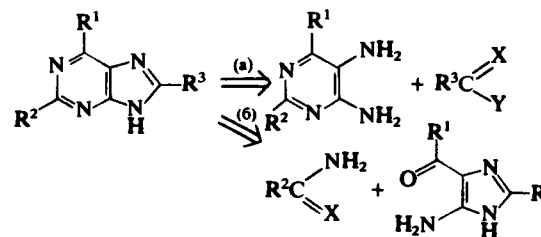
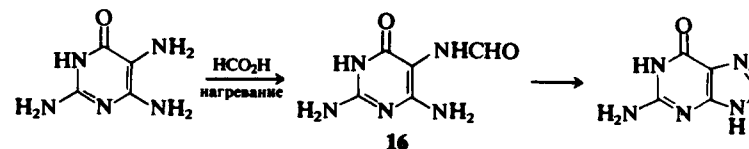


Рис. 7.7. Ретросинтетический анализ пуриновой системы.

рое гетероциклическое кольцо образуется в результате процесса циклизации.

Хотя оба подхода к конструированию пуриновой системы широко используются в синтетической практике, наиболее общий метод связан с аннелированием имидазольного цикла к пиримидиновой системе. К типу (а) относится наиболее часто используемый синтез пуринов — синтез Траубе. Основное достоинство метода связано с тем, что, варьируя заместители в обоих компонентах, можно получать различные производные пурина. Впервые была осуществлена циклизация 2,5,6-триаминопиримидона-4 под действием муравьиной кислоты, приводящая к гуанину. Реакция протекает через промежуточное образование 5-формиламинопроизводного 16. Вместо мура-



виной кислоты можно использовать формамид, формамидин, ортомуравьиный эфир и другие подобные электрофильные агенты. Применение различных ацилирующих средств, например уксусного ангидрида, позволяет получать производные пурина с заместителем в положении 8. Циклизация диаминопиримидина с мочевиной приводит к 8-оксопуринам. Примеры таких реакций приведены на рис. 7.8.

Синтез пуринов с использованием тимидазолов [рис. 7.7, путь (б)] также имеет большое значение. В качестве предшественников пуринов обычно используют 5-аминоимидазол-4-карбоксамид или аналогичные соединения. Например, нагревание N-формилпроизводного 5-аминоимидазол-4-карбоксамиды приводит к 6-оксопурину (рис. 7.9, а). Такой синтетический подход к производным пурина

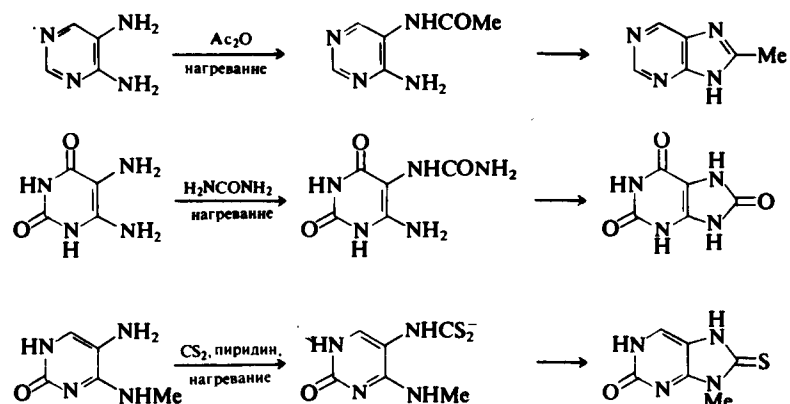


Рис. 7.8. Примеры синтеза пуринов из пиримидинов.

аналогичен биосинтетическому: предшественником пуриновых нуклеотидов служит распространенный в природе рибонуклеотид 5-аминоимидазол-4-карбоксамид.

Пример аналогичной реакции, адаптированной к химическому синтезу С-нуклеотидов, приведен на рис. 7.9, б [20]. Рис. 7.9, в и

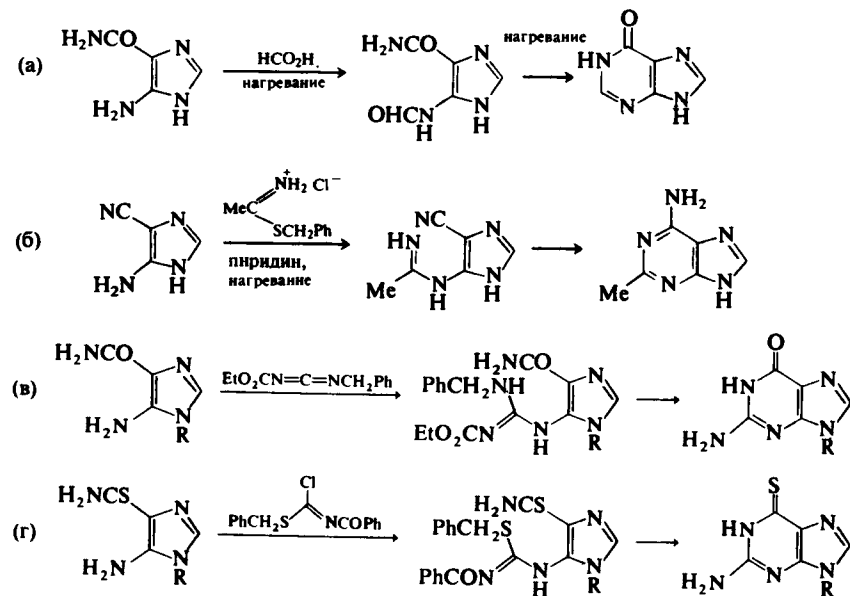


Рис. 7.9. Примеры синтезов пуринов из производных имидазола.

г иллюстрируют применение других циклизующих агентов. Использование карбодиимида (рис. 7.9, в) открывает возможность синтеза производных гуанозина [21]. Образование цикла происходит при восстановительном элиминировании бензильной группы и последующей циклизации с потерей аммиака. Этоксикарбонильная группа может быть легко удалена щелочным гидролизом. Аналогичная последовательность стадий используется при синтезе тиагуанозиновых производных нуклеотидов (рис. 7.9, г) [22]. Циклизацию интермедиата проводят при нагревании с водным раствором аммиака, дальнейшее нагревание с основанием приводит к отщеплению бензильной группы.

Аденин ($C_5H_5N_5$) можно рассматривать как пентамер цианида водорода. В связи с этим можно предположить, что образование аденина на ранних стадиях развития Земли произошло из цианида водорода, который в то время был в избытке. Действительно, возможен синтез аденина из HCN в различных условиях, например в замершем водно-аммиачном растворе [23] или при нагревании цианида аммония, адсорбированного на цеолите [24]. Схема предполагаемого процесса приведена на рис. 7.10. Этот синтез аденина аналогичен приведенным на рис. 7.9, так как протекает через образование имидазольного интермедиата [25].

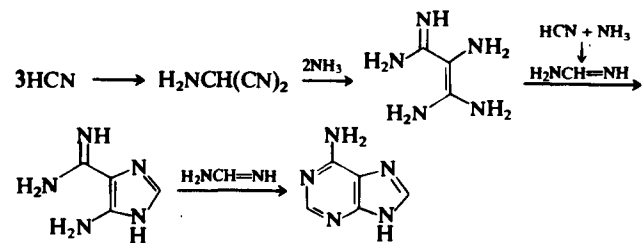
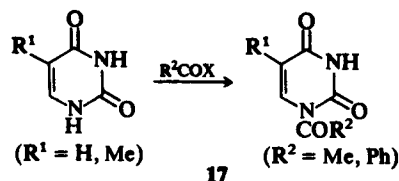


Рис. 7.10. Синтез аденина из цианида водорода.

7.3.4. РЕАКЦИИ ПИРИМИДИНОВ

Кольцевые атомы азота пиримидина проявляют нуклеофильные свойства и могут быть алкилированы, например, метилиодидом. Производные пиримидина с электронодонорными заместителями способны образовывать N-ацилпроизводные. Например, ацилирование урацила и тимина уксусным ангидридом приводит к 1-ацетилпроизводным 17; аналогично бензоилпроизводные могут быть получены при действии бензоилхлорида в ацетонитриле и пи-

ридине [26]. N-Оксиды алкил- и алкоксипроизводных пириимидина образуются при действии 3-хлоропербензойной кислоты или пероксида водорода в уксусной кислоте. N-Имиды этих же производных пириимидина получают действием O-мезитилсульфонилгидроксиламина (обзор см. [27]).

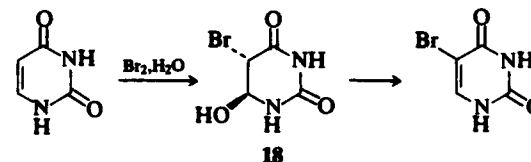


Как отмечалось в разд. 7.2, электрофильное замещение в простых производных пириимидина протекает достаточно трудно. В пириимидинонах и аминопириимидинах электрофильное замещение протекает значительно легче. В том случае, когда заместитель в положении 5 пириимидинового кольца отсутствует, атака электрофила прежде всего протекает именно по этому положению, поскольку оно в меньшей степени дезактивировано циклическими атомами азота. Присутствия одного активирующего заместителя (например, аминогруппы) достаточно для успешного галогенирования и нитрования пириимидинового цикла. Однако нитрозирование, диазотирование и реакции Манниха требуют, по крайней мере, присутствия двух активирующих группировок. Введение нитро- и нитрозогрупп в положение 5 пириимидинового кольца имеет большое значение, так как образующиеся при этом соединения используются при синтезе пуринов (рис. 7.7, а). Например, нитрозирование азотистой кислотой 4,6-диаминопиримидина с последующим восстановлением нитрозогруппы приводит к 4,5,6-триаминопиримидину — предшественнику ряда производных пурина.

Таблица 7.3. Электрофильное замещение в урациле

| Электрофил | Реагенты и условия | Выход, % | Литература |
|---|--|----------|------------|
| NO ₂ ⁺ | HNO ₃ (d=1,5), 75 °C | 90 | 28 |
| Br ⁺ | Br ₂ , H ₂ O, 100 °C | 90 | 29 |
| Cl ⁺ | N-Бромосукцинимид, AcOH, 50 °C | 52 | 30 |
| F ⁺ | F ₂ , AcOH, 10 °C | 92 | 31 |
| SO ₂ Cl ⁺ | ClSO ₃ H, 40—100 °C | — | 32 |
| CH ₂ =N ⁺ Me ₂ | (CH ₂ O) _n , Me ₂ NH, 78 °C | 76 | 33 |
| CH ₂ Cl ⁺ | (CH ₂ O) _n , HCl, 80 °C | 57 | 34 |

В табл. 7.3 приведены условия реакций электрофильного замещения для типичного активированного пириимидина — урацила. Все перечисленные реакции идут по положению 5. Хотя урацил нитруется по механизму электрофильного замещения, бромирование в водном растворе протекает через промежуточное образование продукта присоединения 18 [35].



Хорошо уходящие группы в положениях 2, 4 и 6 пириимидина достаточно легко замещаются нуклеофилами (разд. 7.2). 2-, 4- и 6-Хлоропроизводные пириимидина могут быть получены при взаимодействии соответствующих пириимидинонов с оксихлоридом фосфора (аналогично превращению пиридона-2 в 2-хлоропиридин; см. гл. 5, рис. 5.30). Хлор легко замещается при действии таких нуклеофилов, как амины, алкоксид-ионы, тиолы и гидразин. Нуклеофильное замещение атома хлора в положении 4 обычно протекает легче, чем в положении 2. Это позволяет провести селективное замещение в 2,4-дихлоропроизводном только одного атома галогена. Кроме галогена, в некоторых случаях возможно нуклеофильное замещение метилсульфонильной группы. Даже метоксигруппу можно заместить более сильным нуклеофилом; например, при действии на 4-метоксипириимидин-2 аммиака образуется цитозин. Некоторые примеры нуклеофильного замещения показаны на рис. 7.11.

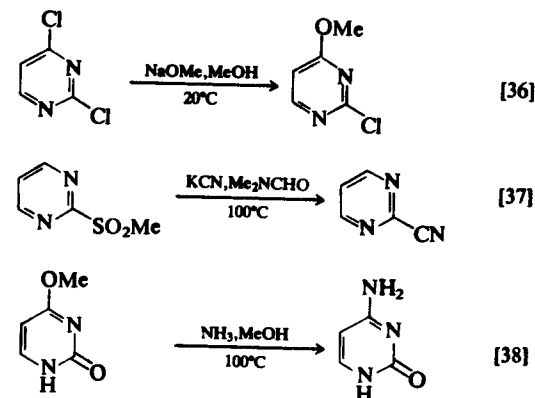


Рис. 7.11. Примеры нуклеофильного замещения в пириимидине.

Один пример нуклеофильного замещения, протекающего по альтернативному механизму S_N (ANRORC), был приведен выше (рис. 7.3). Другой пример аналогичного превращения 4-замещенного 5-бромопиримидина под действием амида калия в жидком аммиаке, приводящего к 6-аминопроизводному приведен на рис. 7.12. Первоначально предполагалось, что реакция протекает по механизму элиминирования — присоединения через образование аринового интермедиата 19. Более детальное изучение процесса показало, что первоначально происходит присоединение амида по положению 2 или 6. Образующийся при этом интермедиат 20 был обнаружен методом спектроскопии ЯМР [5].

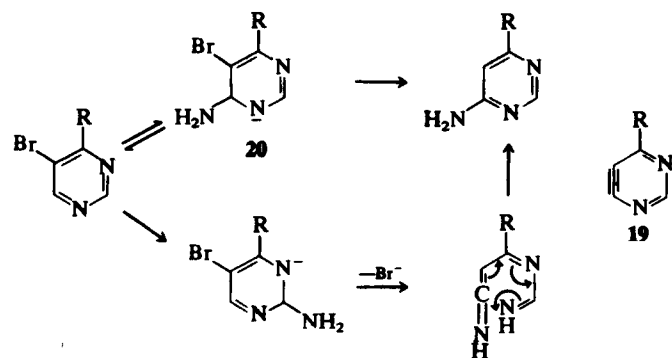
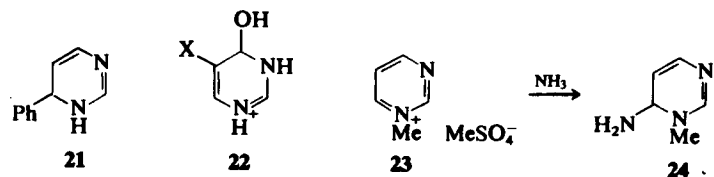


Рис. 7.12. Аминирование 5-бромопиримидинов.

Для пиримидина характерны также некоторые реакции нуклеофильного присоединения: гидролиз при нагревании с водным раствором щелочи, взаимодействие с литий- и магнийорганическими реагентами. Например, действие фенилмагнийбромида на пиримидин при комнатной температуре приводит к дигидропроизводному 21 [17]. Пиримидины с электроноакцепторными группами в положении 5 в водных растворах кислот существуют в виде катионов 22 [39]. Растворение четвертичной соли 23 в жидком аммиаке сопровождается образованием аддукта 24, который можно обнаружить методом спектроскопии ЯМР [40].



Примером реакции, при которой нуклеофильное присоединение сопровождается раскрытием пиримидинового кольца, может служить перегруппировка Димрота. Так, 1-алкил-2-иминопиримидин 25 в водно-щелочных растворах перегруппировывается в 2-алкиламинопиримидин 26. Механизм перегруппировки представлен на рис. 7.13. Образование альдегида ($R = \text{Me}$) в качестве интермедиата было подтверждено выделением оксима этого альдегида при проведении реакции в присутствии гидроксилamina.

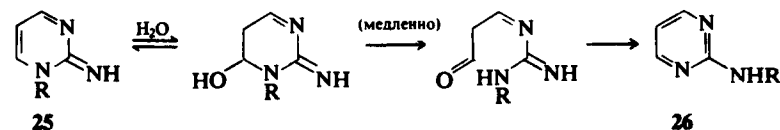
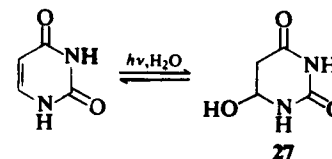
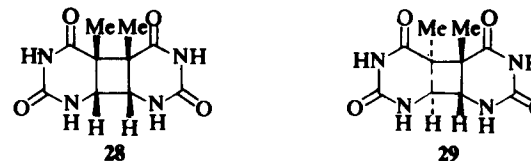


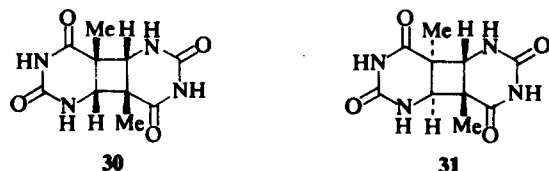
Рис. 7.13. Перегруппировка Димрота.

Реакции присоединения к природным пиримидинам, таким, как урацил, тимин, цитозин и другие, протекают при облучении УФ-светом (обзор см. [41]). Например, урацил можно обратимо гидратировать по связи C-5—C-6 с образованием аддукта 27. Подобная гидратация возможна и для цитозина.



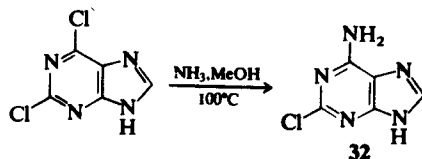
При облучении замороженных водных растворов природных пиримидинов наблюдается образование циклических димеров. Так, облучение тимина в области максимума его поглощения (260 нм) приводит к образованию четырех димеров: 28, 29, 30 и 31. Обратное превращение наблюдается при облучении УФ-светом с длиной волны меньше 240 нм. Природные пиримидины также вступают в реакции присоединения и [2+2]-циклоприсоединения с простыми эфирами, олефинами и некоторыми другими соединениями при облучении. Эти реакции имеют большое значение при разложении ДНК под действием УФ-света.



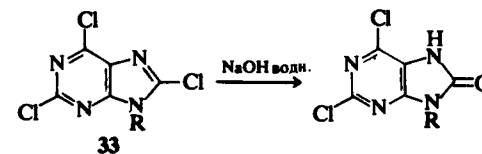


7.3.5. РЕАКЦИИ ПУРИНОВ

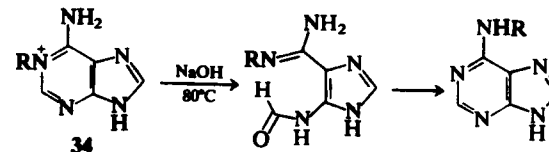
Пурины способны образовывать N-алкилпроизводные и N-оксиды, но направление реакции зависит от заместителей в гетероциклической системе и природы реагента. Взаимодействие пурина с диметилсульфатом в водной среде приводит к 9-метилпурину. Алкилирование аденина можно провести по атомам N-9, N-3 и N-1 в зависимости от условий. Окисление аденина перекислотами приводит к 1-оксиду, в то время как гуанин образует N-оксид по положению 3 при взаимодействии с пертрифторуксусной кислотой. Бромирование аденина, гуанина и некоторых других производных пурина протекает по положению 8. Синтетическое применение других реакций электрофильного замещения ограничено. Реакции нуклеофильного замещения играют важную роль при функционализации пуринов. Хлоропроизводные пуринов могут быть получены аналогично хлорпиримидинам реакцией оксопроизводных с оксхлоридом фосфора. Атом хлора в положении 6 замещается нуклеофилами существенно легче, чем в положении 2. Так, 2,6-дихлоропурин селективно образует 6-амино-2-хлоропурин (32) при взаимодействии с аммиаком в метанольном растворе при 100 °C [42].



В 2,6,8-трихлоропурине атом хлора в положении 8 наименее подвижен. Связано это, по-видимому, с тем, что нуклеофильное замещение протекает в анионе, образующемся при депротонировании соседнего с положением 8 атома азота в щелочной среде. В случае 7- и 9-алкилзамещенных пуринов образование аниона невозможно и нуклеофил атакует нейтральные пурины по положению 8. В производном пурина 33 реакционная способность атомов хлора по отношению к гидроксил-иону изменяется в последовательности: 8 > 6 > 2 [43].



Для шестиленного кольца пуриновой системы характерны превращения, свойственные моноциклическим пиримидинам: фотоприсоединение по связи N-1—C-6 [41] и нуклеофильное раскрытие цикла. Примером последнего процесса может служить перегруппировка Димрота в 1-алкилпроизводных аденина 34 [44].



7.3.6. ПИРИМИДИНЫ И ПУРИНЫ — КОМПОНЕНТЫ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ [45]

Нуклеиновые кислоты представляют собой линейные полимерные молекулы, состоящие из чередующихся углеводных и фосфоэфирных остатков. Фрагменты углеводов существуют в молекулах нуклеиновых кислот в фуранозной форме и связаны по атому C-1 с остатками пиримидиновых или пуриновых оснований (общее рассмотрение структуры нуклеиновых кислот см. [45]). Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) присутствует во всех живых клетках и служит носителем генетической информации. В качестве углеводного остатка в молекуле ДНК присутствует D-дезоксирибоза, а в качестве оснований — тимин, цитозин (пиримидиновые основания) и аденин, гуанин (пуриновые основания) (рис. 7.14, а). Определенная последовательность расположения пиримидиновых и пуриновых оснований в цепи ДНК связана с конкретной генетической информацией. Рибонуклеиновые кислоты (РНК) также представляют собой неразветвленные полимерные молекулы, отличающиеся от молекул ДНК тем, что содержат вместо дезоксирибозы D-рибозу (с группой OH при атоме C-2) и урацил вместо тимина. РНК выполняют роль матриц для синтеза белка.

Соотношение азотистых оснований, присутствующих в молекуле ДНК, подчиняется определенной закономерности: число остатков тимина равно числу остатков аденина; такая же взаимосвязь уста-

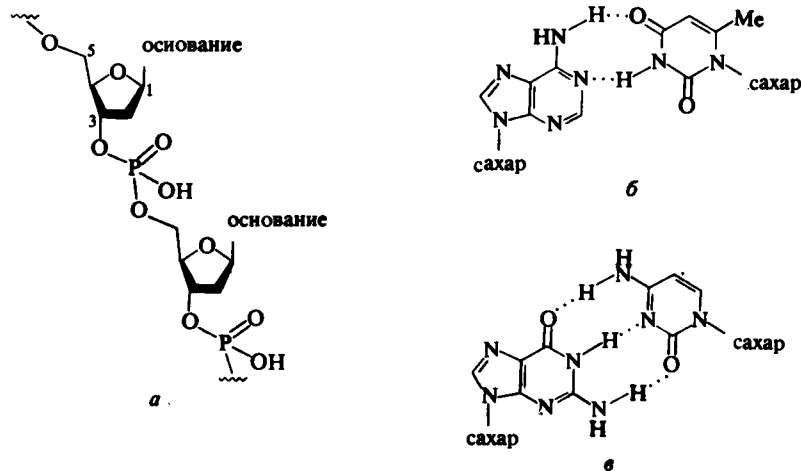


Рис. 7.14. Два повторяющихся фрагмента в первичной структуре ДНК (а); спаривание аденина с тиминном (б) и гуанина с цитозинном (в).

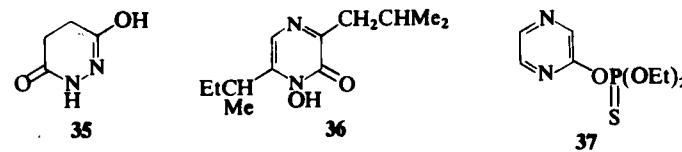
новлена для цитозина и гуанина. Значение такой закономерности стало понятным, когда Д. Уотсон и Ф. Крик предложили вторичную структуру ДНК. Согласно Уотсону — Крику, ДНК представляет собой двойную спираль, состоящую из двух цепей, закрученных вокруг общей оси. Двойная спираль удерживается водородными связями, образующимися при специфичном спаривании двух азотистых оснований: аденина с тиминном и гуанина с цитозинном (рис. 7.14). При репликации ДНК сначала происходит разрыв водородных связей и раскручивание двойной спирали. Затем на каждой старой цепи образуется новая цепь, при этом происходит комплементарное связывание остатков азотистых оснований водородными связями.

Хотя водородные связи достаточно слабые, полагают, что именно они удерживают две спирали ДНК вместе. Существование водородных связей обеспечивает комплементарность двух спиралей в ДНК. Например, аденин не может спариваться с цитозинном, так как для существующих таутомерных форм этих азотистых оснований эффективное образование водородных связей невозможно. Изменение таутомерного равновесия при химической модификации оснований ДНК, например, при алкилировании, приводит к мутации и, таким образом, обеспечивает возможность ошибки в репликационных процессах.

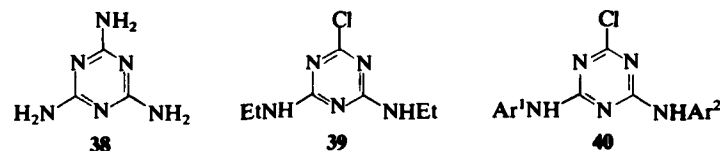
7.4. ДРУГИЕ ДИАЗИНЫ, ТРИАЗИНЫ И ТЕТРАЗИНЫ (обзоры см. [46—51])

7.4.1. ВВЕДЕНИЕ

Пиридазиновые фрагменты (1,2-диазиновые) достаточно редко встречаются в природе, однако большинство синтетических соединений этого ряда проявляет биологическую активность [47]. Например, пиридазинон (35, гидразид малеиновой кислоты) — ингибитор роста растений. Производные пиразина (1,4-диазина) более распространены в природе, и среди них антибиотик аспергилловая кислота (36) и другие родственные соединения. Производные пиразина встречаются в горохе, кофе и перце в качестве вкусовых и душистых веществ. Примером производного пиразина, выпускаемого в промышленности, может служить инсектицид тионазин (37).



Известны все три возможных изомерных триазины, а также большое количество их производных. Наиболее синтетически доступна и изучена 1,3,5-триазиновая система [50]. Триамина меламин (38) используется при производстве смол. Трихлоро-1,3,5-триазин служит исходным веществом при производстве некоторых гербицидов, например симазина (39), и красителей. Большое значение имеют «реактивные» красители общей структуры 40, в которой два атома хлора замещены различными аминами, содержащими хромофорные группы, и присутствует один атом хлора. Такое строение обеспечивает возможность образования ковалентных связей с целлюлозным волокном, содержащим нуклеофильные группы ОН. Эти красители окрашивают целлюлозное волокно в различные «прочные» цвета.



Все полностью ненасыщенные циклические системы представляют собой плоские молекулы с делокализованной системой π -элек-

тронов. Однако в случае пиридазина структура 41 с локализованными двойными связями правильнее отражает истинное строение молекулы: связь N—N в значительной степени одинарна. Аналогично для 1,2,4-триазина наиболее приемлема структура Кекуле 42 [51]. Эмпирическое значение энергии резонанса для 1,2,4-триазина равно 22,3 ккал/моль (93,3 кДж/моль), что составляет 62% от значения энергии резонанса бензола. Это находится в хорошем соответствии с рассчитанной РЭЭ для пиразина величиной 0,049β (см. гл. 2, табл. 2.4). Эти гетероциклы менее ароматичны, чем бензол.



Все незамещенные диазины и триазины, а также простые алкилпроизводные представляют собой жидкие или твердые легкоплавкие вещества. 1,2,4,5-Тетразины интенсивно окрашены в красный или фиолетовый цвет за счет слабого поглощения в видимой области при 520—570 нм, связанного с $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходом. Низкий уровень π^* -молекулярной орбитали тетразинов обеспечивает не только интенсивную окраску этих соединений, но и проявление ими свойств электрофильных диенов [55]. Для других гетероароматических соединений с несколькими атомами азота поглощение, связанное с $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходом, наблюдается при меньших значениях длин волн (табл. 7.4).

Таблица 7.4. УФ-Спектры диазинов в триазинов

| Соединение | Растворитель | $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ) | | Литература |
|---------------|--------------|---|-----------------------|------------|
| | | $\pi \rightarrow \pi^*$ | $n \rightarrow \pi^*$ | |
| Пиридазин | Циклогексан | 246(1300) | 340(315) | 52 |
| Пиримидин | " | 243(2030) | 298(326) | 52 |
| Пиразин | " | 260(5600) | 328(1040) | 52 |
| 1,2,3-Триазин | Этанол | | a | 53 |
| 1,2,4-Триазин | Метанол | 248(3020) | 374(400) | 54 |
| 1,3,5-Триазин | Циклогексан | 222(150) | 272(890) | 52 |

^a $\lambda_{\text{макс}}$ 232 (плечо), 288(860) и 325(плечо) нм; полосы не отнесены.

7.4.2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ДИАЗИНОВ, ТРИАЗИНОВ И ТЕТРАЗИНОВ

Наиболее распространенный метод синтеза пиридазинов заключается во взаимодействии 1,4-дикарбонильных соединений или их синтетических эквивалентов с гидразином [46]. Использование насыщенных 1,4-дикетонов приводит к образованию дигидропиридазинов, которые легко окисляются в ароматические соединения (рис. 7.15, а). В случае 2,3-ненасыщенных 1,4-дикетонов сразу образуются ароматические пиридазины. Пиридазины могут быть получены из γ -оксокарбоновых кислот или их эфиров (рис. 7.15, б) [56]. Образование гетероциклической системы пиридазинов наблюдается также в результате циклоприсоединения азокрбонильных соединений к диенам (см. гл. 4, табл. 4.21) или реакции Дильса — Альдера с участием 1,2,4,5-тетразинов (разд. 7.3.4).

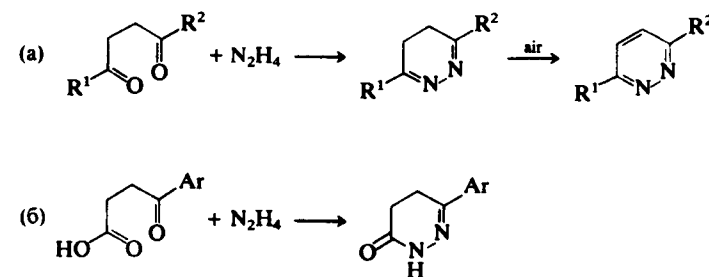


Рис. 7.15. Синтетические подходы к пиридазиновой системе.

Общие методы синтеза различных пиразинов основаны либо на димеризации α -аминокарбонильных соединений, либо на конденсации 1,2-дикетонов с 1,2-диаминными. Оба метода позволяют получать производные пиразина с различными заместителями (рис. 7.16).

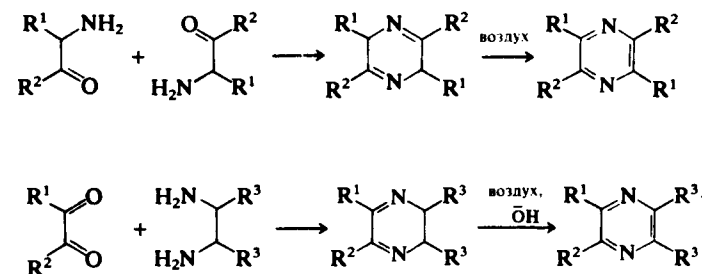


Рис. 7.16. Синтетические подходы к пиразиновой системе.

Для синтеза моноциклических 1,2,3-триазинов с ароматическими заместителями используют нестандартный метод, в основе которого лежит термическая перегруппировка производных 2-азидоциклопропенов (рис. 7.17, а). Общий метод синтеза 1,2,4-триазинов основан на конденсации 1,2-дикарбонильных соединений с амидразонами (рис. 7.17, б). Этот подход используется и для получения незамещенного гетероцикла [49].

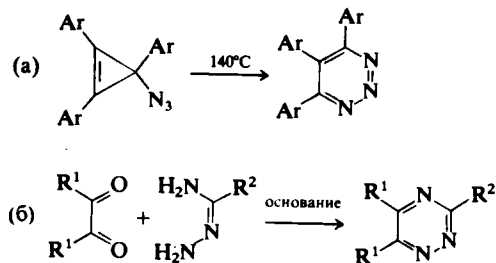


Рис. 7.17. Синтетические подходы к 1,2,3- и 1,2,4-триазинам.

Тримеризация нитрилов, протекающая в различных условиях, приводит к образованию симметричных 1,3,5-триазинов. Этот процесс используется в промышленности для производства трихлоротриамина из хлороциана и меламина (38) из цианамиды. Тримеризация алифатических нитрилов чаще приводит к производным пиридина (рис. 7.6), однако ароматические нитрилы достаточно легко образуют циклический тример. Наилучшие результаты достигаются при использовании хлорсульфоновой кислоты при 0 °С [50]. Незамещенный 1,3,5-триазин получают тримеризацией и дегидратацией формамида.

Наиболее удобный из всех существующих методов синтеза 1,2,4,5-тетразинов связан с окислением 1,2-дигидропроизводных. Последние могут быть получены при кипячении нитрилов с гидразингидратом в этаноле (рис. 7.18). В качестве окислителя дигидропроизводных обычно используют азотную кислоту.

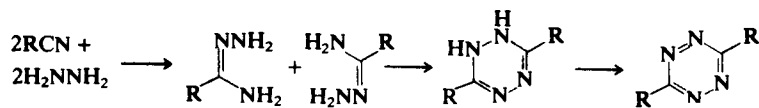


Рис. 7.18. Синтетический подход к производным 1,2,4,5-тетразинов.

7.4.3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Особенности химии шестиленных ароматических соединений с несколькими атомами азота были перечислены в разд. 7.2. Для пиридазинов и пиразинов характерно образование четвертичных солей. Алкилирование пиразина тетрафтороборатом триэтилоксония приводит к нестабильным диалкилпроизводным. Для пиридазина и его алкилпроизводных могут быть получены N-оксиды и N-имиды (обзор, посвященный окислению, аминированию и алкилированию диазинов и триазинов, см. [57]).

Электрофильное замещение при атоме углерода весьма затруднено и требует наличия активирующих заместителей. Два примера таких реакций приведены на рис. 7.19. Также как и в случае пиридина, N-оксидная функция облегчает электрофильное замещение, стабилизируя промежуточно образующиеся катионы. Пиразин можно хлорировать и бромировать в кольцо, однако, по-видимому, механизм этих процессов не вписывается в схему простого электрофильного замещения.

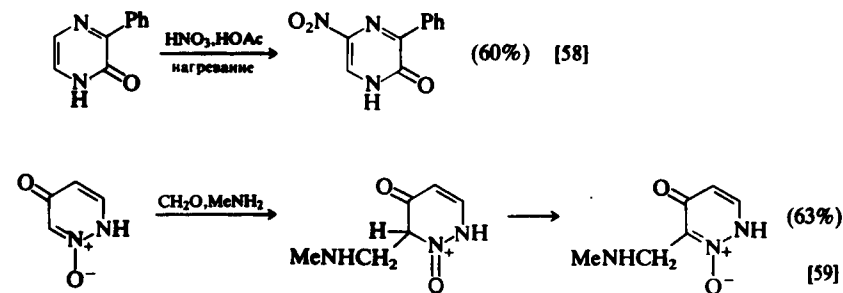
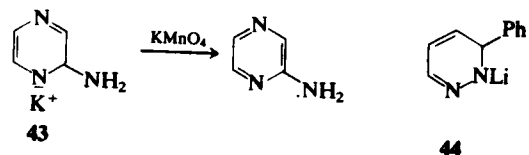


Рис. 7.19. Примеры электрофильного замещения.

Присоединение нуклеофилов к 1,2,4- и 1,3,5-триазинам было рассмотрено в разд. 7.2. Для диазинов также характерны реакции с нуклеофилами. Например, взаимодействие пиразинов с амидом калия в жидком аммиаке приводит к аддукту 43 [60].

1,2-Аддукты, такие, как 43, легко окисляются до ароматических аминопроизводных перманганатом калия. На этом основан способ получения аминопроизводных пиразина, пиридазина, 1,2,4,5-тетразина и пиридина. Такая методика аминирования альтернативна реакции Чичибабина, которая часто не приводит к успеху в применении к полиазинам (обзор см. [61]).

Литийорганические реагенты также способны присоединяться к диазинам; например, пиридазин и пиразин образуют аддукты 44 и



45 с фениллитием. Существуют доказательства того, что взаимодействие фениллития с пиразином протекает как перенос электрона, приводящий к образованию радикальной пары в качестве интермедиата (рис. 7.20). Применение избытка фениллития приводит к катион-радикалу 46, образование которого подтверждается методом электронспинового резонанса (обзор см. [63]).

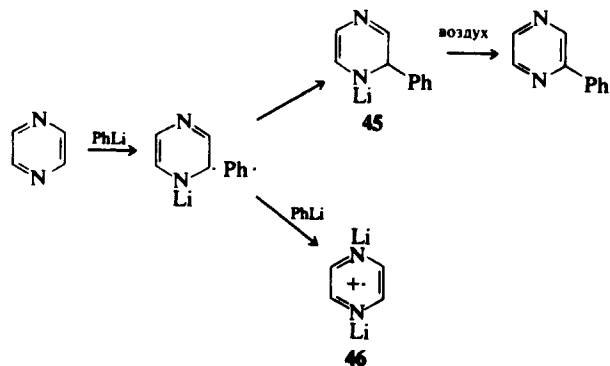
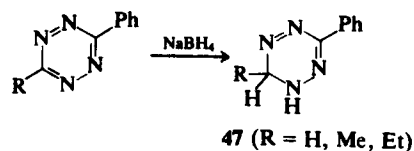


Рис. 7.20. Реакция пиразина с фениллитием.

1,2,4,5-Тетразин аналогично способен образовывать продукты присоединения при взаимодействии с жидким аммиаком и борогидридом натрия. Присоединение протекает по связи N-1—C-6. В спектре ЯМР аддукта 47 протон в положении 6 проявляется в необычно сильном поле (δ 2,13—2,26) [64]. Изучение кристаллической



структуры показало, что молекула существует в конформации лодки, атомы N-1 и N-5 находятся в sp^2 -гибридном состоянии и включены в общую сопряженную систему (рис. 7.21) [65], а атом Н-6 расположен над этой системой.

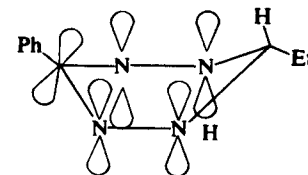
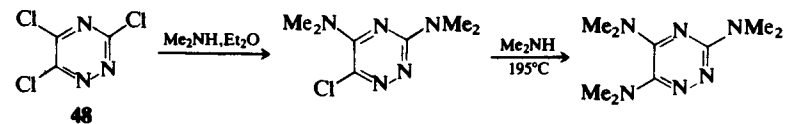


Рис. 7.21. Кристаллическая структура соединения 47 (R=Et).

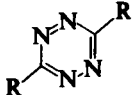

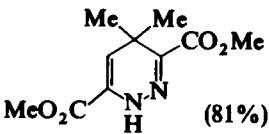

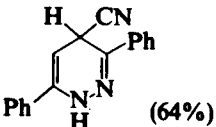
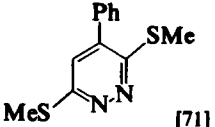

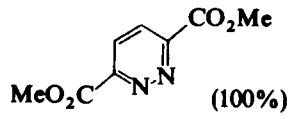

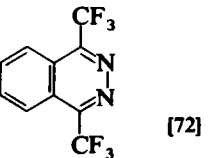
Хлоропиразины и хлоропиридазины могут быть получены из соответствующих пиразинов и пиридазинов при взаимодействии с оксихлоридом фосфора. Нуклеофильное замещение в хлоропиразаинах под действием аммиака, алифатических аминов, алкоксидов, алкилтилатов и сульфидов при нагревании следует механизму АЕ. Взаимодействие хлоропиразина с амидом калия в жидком аммиаке идет по механизму $S_N(ANRORC)$ [5] — первоначальная атака по положению 6 приводит к аминопроизводному. Атом хлора в молекуле хлоропиридазина легко замещается при действии различных нуклеофилов, таких, как аммиак, амины и алкоксид-ионы.

Трихлоро-1,3,5-триазин легко гидролизует в водной среде при температуре выше 0°C с замещением одного из трех атомов хлора. Замещение второго и третьего атомов хлора требует нагревания в водно-щелочной среде при 100 и 120°C соответственно. Аналогично замещаются атомы хлора при действии вторичных аминов при 0 , 30 — 50 и 80 — 100°C . В трихлоро-1,2,4-триазине (48) предпочтительно замещается атом хлора в дважды активированных положениях 3 и 5, замещение же галогена при атоме С-6 диметиламином требует нагревания при 195°C [66].



Реакции Дильса — Альдера, характерные для 1,2,4- и 1,2,3-триазинов, были продемонстрированы ранее (см. гл. 5, табл. 5.1 и рис. 7.6). 1,2,4,5-Тетразины также обладают свойствами электронодефицитных диенов и имеют большое значение, так как реагируют с простыми алкенами. Течение реакции Дильса — Альдера с участием тетразинов достаточно легко контролируется по изменению окраски, свойственной азину (красная или фиолетовая), по мере об-

Таблица 7.5. Реакции Дильса — Альдера 1,2,4,5-тетразинов [19]

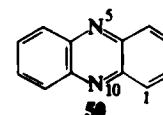
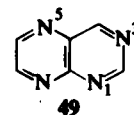
| R в  | Диенофил, условия | Продукт реакции |
|---|--|---|
| 1. CO ₂ Me |  , CH ₂ Cl ₂ , 25°C |  (81%) |
| 2. Ph |  , 100°C/5 дней |  (64%) |
| 3. SMe | PhC≡CH, 166°C/12 ч |  [71] |
| 4. CO ₂ Me |  , диоксан, 25°C |  (100%) |
| 5. CF ₃ |  , 140°C/24 ч |  [72] |

разования аддукта. Некоторые примеры реакции Дильса — Альдера 1,2,4,5-тетразинов приведены в табл. 7.5. Доказательством особенно высокой реакционной способности некоторых соединений этого класса может служить пример 5, в котором в качестве диенофила выступает бензол.

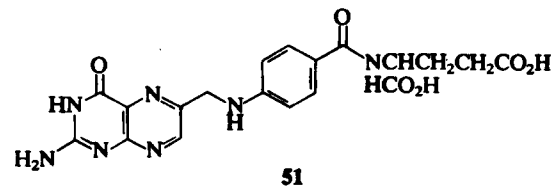
7.5. НЕКОТОРЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

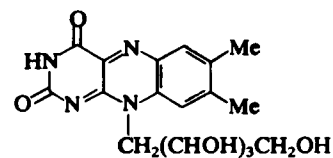
7.5.1. ВВЕДЕНИЕ

Существуют четыре изомерных бензодиазина, для каждого из которых известно тривиальное название: циннолин (атомы азота в положениях 1 и 2), хиназолин (1,3), хиноксалин (1,4) и фталазин (2,3) [67—70]. Структуры этих соединений приведены в гл. 2 на рис. 2.10. Важно также упомянуть о двух других конденсированных полиазиновых системах, имеющих особое значение, — птеридине (49) [8] и феназине (50).

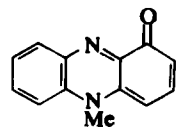


Производное птеридина — фолиевая кислота (51), природный фактор роста, который необходим для жизнедеятельности всех высших животных. Фолиевая кислота принимает участие в биологических превращениях серина в глицин и гомоцистеина в метионин. Синтетическая фолиевая кислота, отличающаяся от природной отсутствием двух атомов азота, применяется в качестве сильнейшего противоопухолевого средства [73]. Рибофлавин (витамин B₂) (52), производное бензо[g]птеридина, встречается в фосфорилированной форме в проросшем зерне, молоке и яйцах. Феназиновая циклическая система входит в состав некоторых синтетических красителей и природных пигментов [например, голубой бактериальный пигмент пиоцианин (53)]. Среди производных хиназолина встречаются соединения, применяемые в качестве лекарственных препаратов: например, седативное средство метакуалон (54) и празозин (55), применяемый для лечения гипертонической болезни.

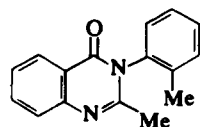




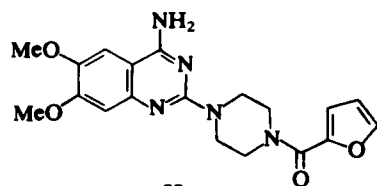
52



53



54



55

Все незамещенные бензодиазины представляют собой низкоплавкие кристаллические вещества, растворимые в воде и органических растворителях. Соединения этого класса проявляют свойства слабых оснований, причем значение pK_a для каждого изомера сравнимо со значением pK_a соответствующего моноциклического диазина: циннолин 2,29, хиназолин 1,95, хиноксалин 0,56 и фталазин 3,47. Также как и в нафталине, в бензодиазинах существует заметная локализация связей в циклических системах: связи 1,2 и 3,4 обладают характером двойной, а связь 2,3 — одинарной связей.

7.5.2. СИНТЕЗ ЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Синтез циннолина основан на использовании реакций замыкания цикла двух основных типов, описанных в гл. 4, разд. 4.2.1. В качестве исходных соединений могут быть использованы монозамещенные или 1,2-дизамещенные бензолы [67—70]. Второй подход, более распространенный, продемонстрирован на примере синтеза 3,4-дизамещенного циннолина (R^1 = алкил или арил) из производного 2-винилфенилдиазония (рис. 7.22, а). Кислотно катализируемая циклизация монофенилгидразона бензила — пример другого типа циклизации, приводящей к производным циннолина (рис. 7.22, б).

В качестве исходных соединений для синтеза большинства производных хиназолина могут быть использованы 2-аминобензальдегиды, 2-аминофенилкетоны или антралиловая кислота [68]. Так, для синтеза хиназолинов с алкильными или арильными заместителями

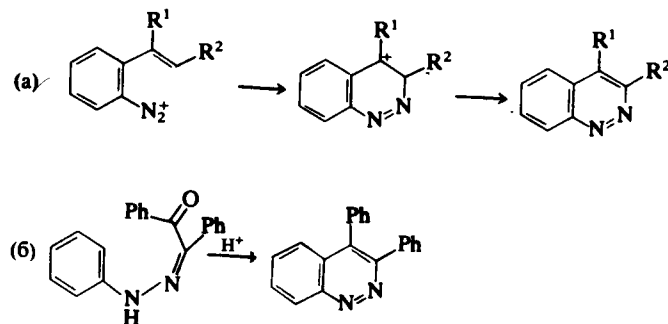


Рис. 7.22. Методы синтеза циннолинов.

в положениях 2 и 4 используют циклизацию 2-ациламинобензальдегидов или 2-ациламинофенилкетонов с аммиаком в спирте (рис. 7.23, а). Аналогичным способом получают хиназолиноны-4 из антралиловой кислоты и ее производных. Реакцию проводят при нагревании антралиловой кислоты с амидом при 180 °С. Другая модификация этого метода связана со взаимодействием бензоксазинов с первичными аминами при комнатной или более высокой температуре (рис. 7.23, б) [74].

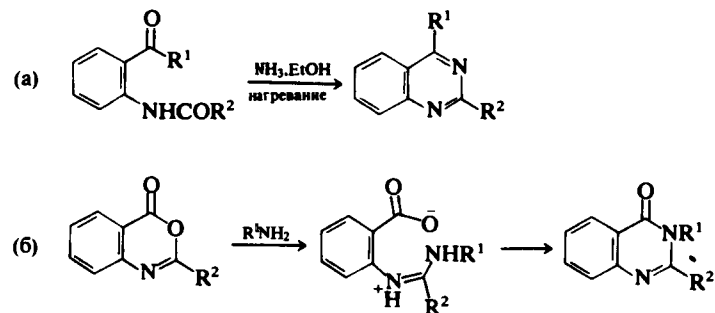


Рис. 7.23. Синтетические подходы к хиназолинам.

Для синтеза большинства хиноксалинов используют конденсацию 1,2-диаминобензола или эквивалентных реагентов с 1,2-дикарбонильными соединениями (рис. 7.24, а) [70, 75, 76]. Взаимодействие 1,2-диацилбензолов с гидразином приводит к образованию 1,4-дизамещенных фталазинов (рис. 7.24, б). Аналогично реагирует 2-ацилбензойная кислота с гидразином с образованием фталазинов-1.

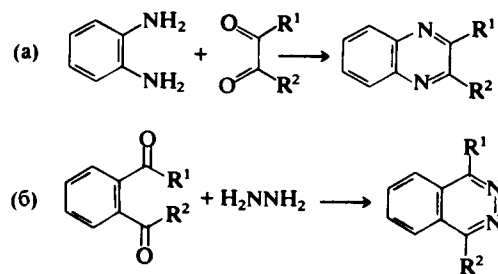


Рис. 7.24. Синтетические подходы к хиноксалинам и фталазидам.

7.5.3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Химия бензодиазинов во многом схожа с химией моноциклических аналогов; в частности, заместители при атомах углерода гетероциклического кольца испытывают активирующее влияние атомов азота. Некоторые главные аспекты химии бензодиазинов рассмотрены ниже.

1. Атомы азота проявляют основные и нуклеофильные свойства. С сильными кислотами бензодиазины образуют соли. Все изомерные бензодиазины кватернизируются при действии алкилирующих агентов: циннолин метилируется по положению 2, а хиназолин — по положениям 3 и 1 (соотношение продуктов взаимодействия с метилиодидом 5:1). Действие на бензодиазины пероксидов или пероксида водорода в уксусной кислоте приводит к N-оксидам.

2. Электрофильное замещение для бензодиазинов нехарактерно. Все изомерные бензодиазины нитруются смесью азотной и серной кислот в карбоциклическое кольцо. Замещение протекает в катионах бензодиазинов.

3. Положение 4 хиназолина обладает высокой активностью по отношению к атаке нуклеофила. Взаимодействие с нуклеофилами обычно сопровождается присоединением по связи 3,4. Нагревание хиназолина в водных растворах кислот и щелочей сопровождается раскрытием цикла. В воднокислотных средах для хиназолина характерно обратимое присоединение воды по двойной связи 3,4 с образованием резонансно стабилизированного катиона (рис. 7.25, а). Магнийорганические реагенты, цианид-ион и еноляты также присоединяются по положению 4. По этому положению хиназолина способны присоединяться в кислых средах активированные ароматические соединения, такие, как фенол, пиррол и индол (рис. 7.25, б) [77].

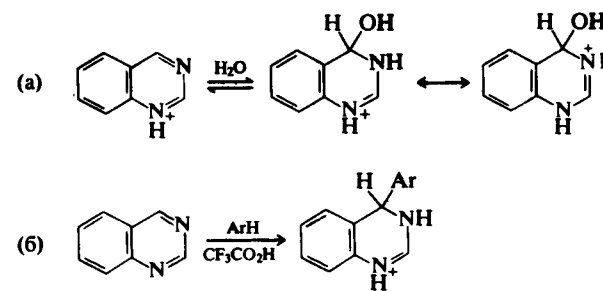


Рис. 7.25. Реакции присоединения к катиону 1-хинозалина.

Фталазин, хотя и менее активно, чем хиназолин, также способен образовывать продукты присоединения по положению 1 при взаимодействии с литий- и магнийорганическими соединениями. Четвертичные соли фталазина в щелочных средах образуют псевдооснования 56. Аналогично изохинолину фталазин при взаимодействии с хлороангидридами кислот и цианидом калия дает соединения Рейсберга 57.



4. Атомы хлора в гетероциклических кольцах бензодиазинов очень легко замещаются при действии нуклеофилов. Хлоропроизводные наиболее легко получают при обработке оксосоединений оксихлоридом фосфора. На рис. 7.26 показаны образование и превращение 4-хлороциннолина. Атом хлора в положении 4 циннолина и хиназолина весьма подвижен. Взаимодействие 4-хлорохиназолина с метанолом протекает чрезвычайно легко, причем образующийся хлороводород, протонируя гетероцикл по атому N-1, облегчает нуклеофильную атаку.

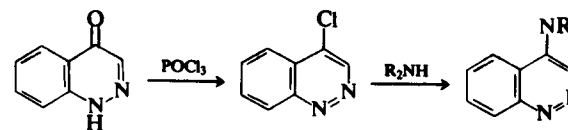


Рис. 7.26. Получение и превращение 4-хлороциннолина.

5. Для алкильных групп при углеродных атомах гетероциклического кольца характерны реакции алкилирования, конденсации альдольного типа и другие аналогичные превращения. Наиболее активна метильная группа в положении 4 хиазолина и циннолина; так, реакция Манниха для 2,4-диметилхиазолина протекает селективно по этой группе (рис. 7.27) [78].

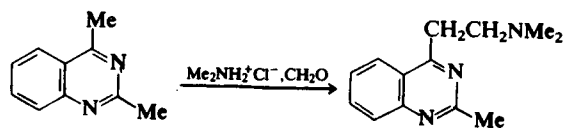
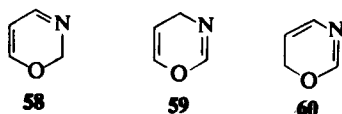


Рис. 7.27. Реакция Манниха для 2,4-диметилхиазолина.

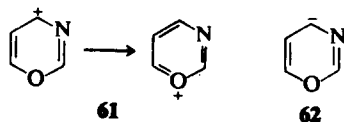
7.6. ОКСАЗИНЫ И ТИАЗИНЫ

7.6.1. ВВЕДЕНИЕ

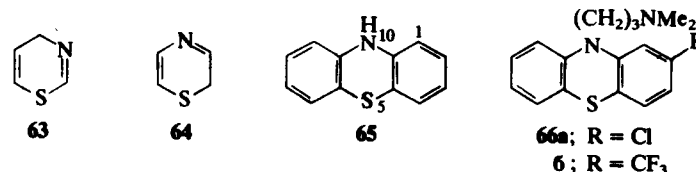
Оксазинами называются шестиленные гетероциклические соединения с одним атомом азота и одним атомом кислорода. Изомерия оксазинов связана с положением гетероатомов (1,2-, 1,3- и 1,4-) и с положением двойных связей. Так, для 1,3-оксазиновой системы существует три изомера: 2Н- (58), 4Н- (59) и 6Н-1,3-оксазины (60) соответственно.



Ни один из этих гетероциклов не обладает ароматическим характером из-за присутствия в цикле sp^3 -гибридизованного атома углерода. Однако образование ароматического катиона **61** возможно при удалении гидрид-иона. Замещенные катионы такого типа были синтезированы. Удаление протона из гетероциклической системы приводит к образованию восьмизлектронной сопряженной π -системы (анион **62**). Можно предположить, что такой анион будет очень нестабильным (см. гл. 2, разд. 2.3.2). Действительно, такое предположение было подтверждено экспериментально (разд. 7.6.2).



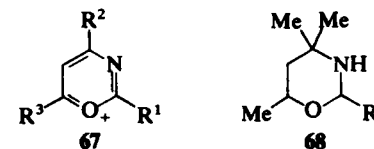
Кроме того, существует ряд аналогичных гетероциклических систем, в которых вместо атома кислорода присутствует атом серы. Такие соединения называются тиазинами, например 4Н-1,3-тиазин (**63**) и 2Н-1,4-тиазин (**64**). Дибензоаналог 4Н-1,4-тиазина (**65**) известен под тривиальным названием фенотиазин. Производные фенотиазина широко используются в качестве лекарственных препаратов в психиатрии, как седативные и антигистаминные средства, а также для подавления тошноты. Среди них — хлоропромазин (**66a**) и трифторпромазин (**66b**).



В данной главе кратко обсуждаются наиболее широко изученные представители этого класса соединений — 1,3-оксазины.

7.6.2. 1,3-ОКСАЗИНЫ [79, 80]

Фрагмент 1,3-оксазина встречается в некоторых природных антибиотиках, однако большинство работ посвящено использованию 1,3-оксазинов в органическом синтезе (обзоры см. [79—81]). Наиболее широко используются катион 1,3-оксазония **67**, способный, аналогично катиону пиридиния, подвергаться атаке нуклеофилов, а также тетрагидро-1,3-оксазины **68**, которые можно рассматривать как предшественники альдегидов.



Два синтетических подхода к катиону **67** ($R^1, R^2, R^3 = Ph$) приведены на рис. 7.28. Важно отметить, что генерирование катиона оксазония возможно при использовании трифенилметильного катиона, что подтверждает относительную стабильность катиона **67**.

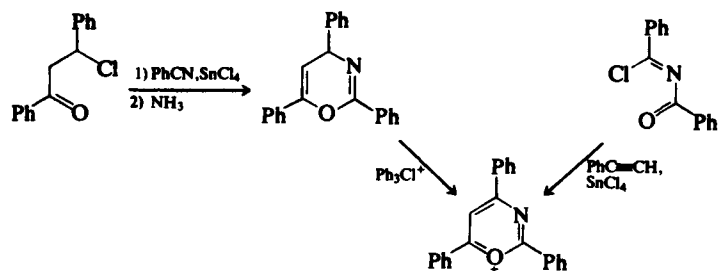


Рис. 7.28. Синтетические подходы к солям 2,4,6-трифенилоксазона.

Катион **67** способен раскрываться при атаке различными нуклеофилами по положению 6. На рис. 7.29 приведены два примера подобных превращений, сопровождающихся последующей циклизацией [79].

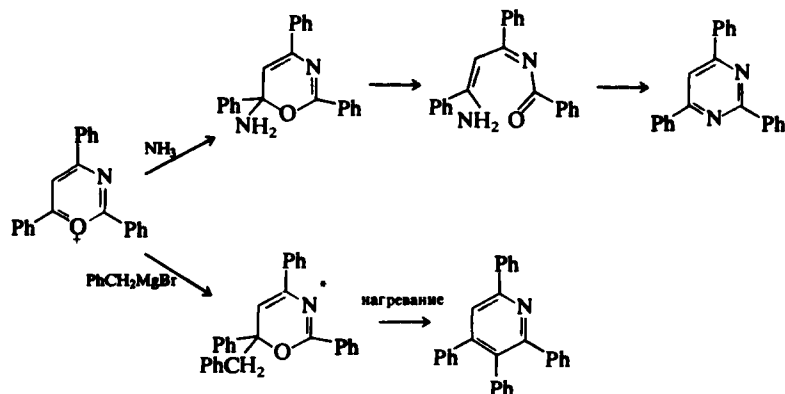
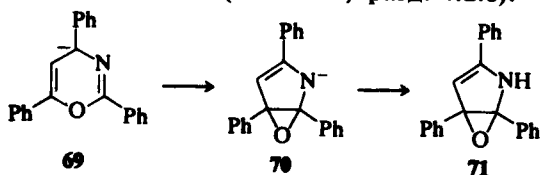


Рис. 7.29. Реакции катиона 2,4,6-трифенилоксазона с нуклеофилами (звездочкой отмечен выделенный интермедият).

Как уже отмечалось выше, анион **69** крайне нестабилен. Темно-голубой анион перегруппировывается при температуре выше $-120\text{ }^\circ\text{C}$ в валентный таутомер **70** желтого цвета, и из реакционной смеси может быть выделено соединение **71** [82]. Превращение аниона **69** в **70** можно интерпретировать как 6π -электронное электроциклическое замыкание цикла (см. гл. 4, разд. 4.2.8).



Пример получения и использования тетрагидро-1,3-оксазинов **68** приведен на рис. 7.30. Дигидрооксазин **72** можно получить из доступного 2-метилпентандиола-2,4 и нитрила в кислой среде. Соединение **72** успешно литируется и алкилируется по экзоциклической метиленовой группе. Функционализированный дигидрооксазин может быть в дальнейшем восстановлен и при кислом гидролизе превращен в альдегид [81].

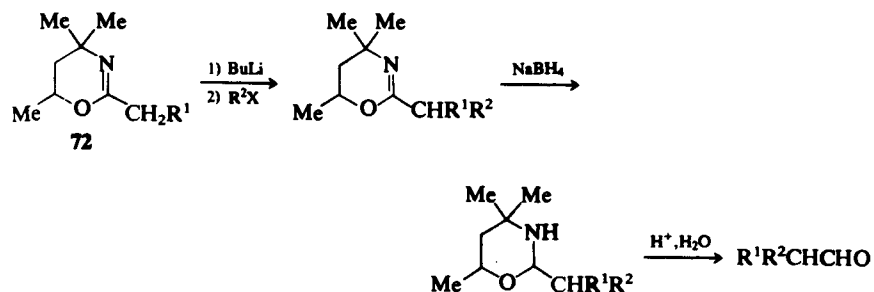


Рис. 7.30. Получение альдегидов из тетрагидрооксазинов.

7.6.3. ФЕНОТИАЗИНЫ (обзор см. [83])

Фенотиазин существует в природе в виде 10Н-таутомера **65**. Лекарственные препараты этого ряда представляют собой алкильные производные по положению 10. Один из наиболее ранних и широко используемых методов синтеза фенотиазинов основан на реакции диариламинов с серой. В качестве катализатора используют иод. На рис. 7.31 приведен пример синтеза трифторпромазина [84]. Основным недостатком этого метода заключается в возможности образования двух изомеров при использовании *мета*-замещенных аминов.

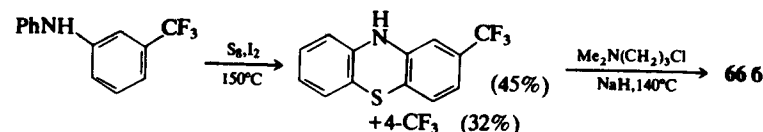
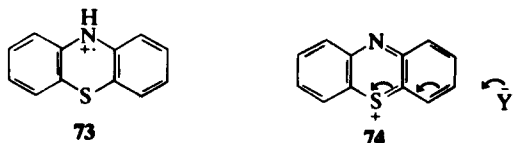


Рис. 7.31. Синтез трифторпромазина.

Фенотиазин — легко окисляющееся твердое вещество желтого цвета. Одноэлектронное окисление приводит к катион-радикалу **73**, который способен терять протон или окисляться до катиона **74**. Нуклеофил атакует катион **74** по положению 3. Например, 3-

нитрофенотиазин может быть получен при окислении фенотиазина хлоридом железа(III) в присутствии нитрита натрия [85]. Фенотиазины могут быть превращены в S-оксиды при действии пероксида водорода в присутствии этилата натрия. Электрофильное замещение часто приводит к смеси продуктов и осложняется окислением гетероцикла.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Диазины — пирразины, пиримидины и пиразины — представляют собой электронодефицитные ароматические гетероциклы. Диазины — более слабые основания, чем пиридин. Электрофильное замещение возможно только при наличии в гетероциклическом кольце сильных электронодонорных групп. Положение 5 в пиримидине наименее дезактивировано присутствием гетероатомов.

2. Атака нуклеофилами диазинов, триазинов и тетразинов протекает достаточно легко. Легкость нуклеофильного замещения уходящих групп увеличивается с увеличением числа атомов азота в гетероциклическом кольце. В каждом конкретном случае скорость нуклеофильного замещения при атоме углерода тем больше, чем в большей степени активировано это положение влиянием гетероатомов.

3. Часто нуклеофильное замещение следует обычной схеме присоединения — элиминирования (АЕ), однако существует много примеров взаимодействия с нуклеофилами, протекающего по другому механизму или сопровождающегося раскрытием гетероцикла. Нуклеофильное замещение с участием амида калия в жидком аммиаке часто идет через промежуточное раскрытие цикла (механизм S_N ANRORC).

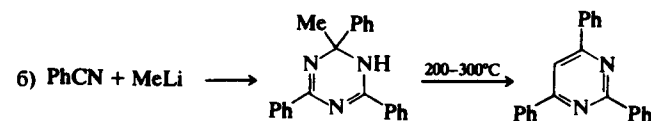
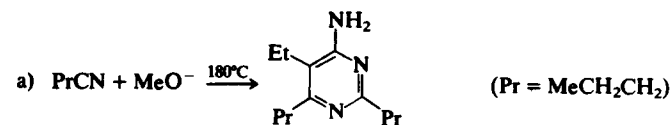
4. 1,2,4-Триазины и 1,2,4,5-тетразины могут вступать в реакцию Дильса — Альдера в качестве электронодефицитных диенов.

5. Среди бензодиазинов наиболее активны к действию нуклеофилов хиназолины, причем атака преимущественно направлена по положению 4.

6. 4Н-1,3-Оксазины могут быть превращены в ароматические катионы 1,3-оксазония при удалении гидрид-иона из положения 4.

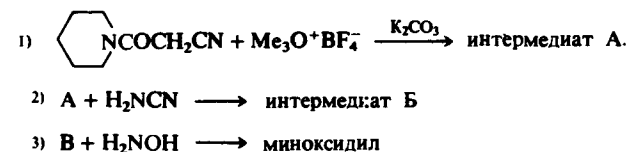
ЗАДАЧИ

1. Дайте рациональное объяснение следующим синтетическим подходам к пиримидинам.



2. Предложите способы синтеза: а) миноксидила (8) из этилпиазоацетата и гуанидина и б) метахалона (54) из антралиновой кислоты.

3. Одним из возможных способов синтеза миноксидила (8) можно описать следующей последовательностью стадий:



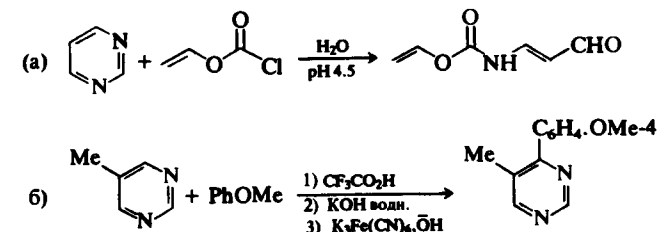
Предложите структуры для интермедиатов А и Б и способ получения конечного продукта.

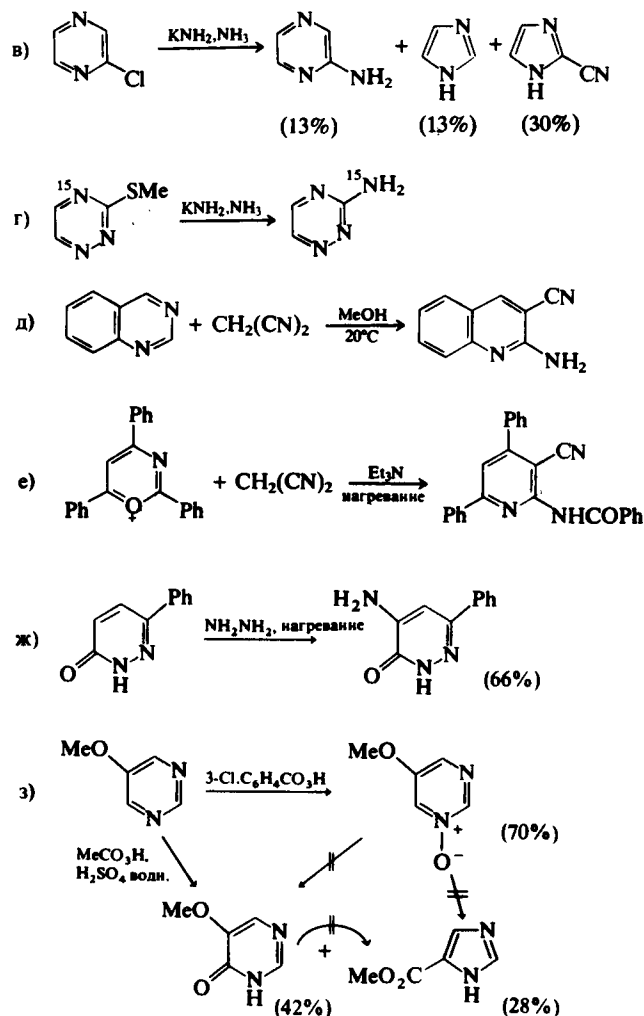
4. 5-Оксид рибофлавина (52) может быть синтезирован по следующей схеме:



Предложите структуру интермедиата и объясните каждую стадию синтеза.

5. Объясните следующие превращения:





ЛИТЕРАТУРА

1. Perrin D.D., Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution, IUPAC, Butterworths, London, 1965 and 1972.
2. Grundmann C., Angew.Chem.Int.Edn.Engl., 1963, Vol. 2, p. 309.
3. Rykowski A., van der Plas H.C., van Veldhuizen A., Rec.Trav.Chim., 1978, Bd. 97, S. 273.
4. Chan T.L., Miller J., Aust.J.Chem., 1967, Vol. 20, p. 1595.
5. van der Plas H.C., Accounts Chem.Res., 1978, Vol. 11, p. 462.
6. Brown D.J., The Pyrimidines, Wiley-Interscience, New York, 1962, 1970.

7. Lister J.H., Fused Pyrimidines. Part II, The Pyrimidines, Wiley-Interscience, New York, 1971.
8. Hurst D.T., An Introduction to the Chemistry and Biochemistry of Pyrimidines, Pyrimidines, and Pteridines, Wiley, Chichester, 1980.
9. Bojarski J.T., Mokrosz J.L., Barton H.J., Paluchowska M.H., Adv.Heterocycl.Chem., 1985, Vol. 38, p. 229.
10. Kwiatkowski J.S., Pullman B., Adv.Heterocycl.Chem., 1975, Vol. 18, p. 199.
11. Chenon M.T., Pugmire R.J., Grant D.M., Panzica R.P., Townsend L.B., J.Am.Chem.Soc., 1975, Vol. 97, p. 4636.
12. Hunt R.R., McOmie J.F.W., Sayer E.R., J.Chem.Soc., 1959, p. 525.
13. Sherman W.R., Taylor E.C., Org.Synth., Coll.Vol. 4, 1963, p. 247.
14. Robba M., Moreau R., Bull.Soc.Chim.Fr., 1960, p. 1648.
15. Harada K., Suzuki S., Tetrahedron Lett., 1976, p. 2321.
16. Hill J.A., Le Quesne W.J., J.Chem.Soc., 1965, p. 1515.
17. Bredereck H., Gompper R., Herlinger H., Chem.Ber., 1958, Bd. 91, S. 2832.
18. Weiss A.L., Rosenbach V., Tetrahedron Lett., 1981, Vol. 22, p. 1453.
19. Boger D.L., Weinreb S.M., Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis, Acad. Press, San Diego, 1987, Chapter 10.
20. Huynh-Dinh T., Kolb A., Gouyette C., Igolen J., J.Heterocycl.Chem., 1975, Vol. 12, p. 111.
21. Groziak M.P., Townsend L.B., J.Org.Chem., 1986, Vol. 51, p. 1277.
22. Acton E.M., Ryan K.J., J.Org.Chem., 1984, Vol. 49, p. 528.
23. Schwartz A.W., Joosten H., Voet A.B., BioSystems, 1982, Vol. 15, p. 191.
24. Seel F., von Blon M., Dessauer A., Z.Naturforsch. (B), 1982, Bd. 37, S. 820.
25. Lowe C.U., Rees M.W., Markham R., Nature, 1983, Vol. 199, p. 219.
26. Cruickshank K.A., Jiricny J., Reese C.B., Tetrahedron Lett., 1984, Vol. 25, p. 681.
27. Tamura Y., Minamikawa J., Ikeda M., Synthesis, 1977, p. 1.
28. Brown D.J., J.Appl.Chem., 1952, Vol. 2, p. 239.
29. Wang S.Y., J.Org.Chem., 1959, Vol. 24, p. 11.
30. West R.A., Barrett H.W., J.Am.Chem.Soc., 1954, Vol. 76, p. 3146.
31. Cech D., Meinert H., Etzold G., Langen P., J.Prakt.Chem., 1973, Bd. 315, S. 149.
32. Barker G.R., Luthy N.G., Dhar M.M., J.Chem.Soc., 1954, p. 4206.
33. Delia T.J., Scovill J.P., Munslow W.D., Burckhalter J.H., J.Med.Chem., 1976, Vol. 19, p. 344.
34. Skinner W.A., Schelstraete M.G.M., Baker B.R., J.Org.Chem., 1960, Vol. 25, p. 149.
35. Tee O.S., Berks C.G., J.Org.Chem., 1980, Vol. 45, p. 830.
36. Kenner G.W., Reese C.B., Todd A.R., J.Chem.Soc., 1955, p. 855.
37. Brown D.J., Ford P.W., J.Chem.Soc.(C), 1967, p. 568.
38. Holý A., Coll.Czech.Chem.Comm., 1979, Vol. 44, p. 2846.
39. Brown D.J., Ford P.W., Paddon-Row M.N., J.Chem.Soc.(C), 1968, p. 1452.
40. Oostveen E.A., van der Plas H.C., Jongejan H., Rec.Trav.Chim., 1974, Vol. 93, p. 114.
41. Reid S.T., Adv.Heterocycl.Chem., 1970, Vol. 11, p. 1; 1982, Vol. 30, p. 239.
42. Brown G.B., Weliky V.S., J.Org.Chem., 1958, Vol. 23, p. 125.
43. Sutcliffe E.Y., Robins R.K., J.Org.Chem., 1963, Vol. 28, p. 1662.
44. Frenner G., Schmidt H.-L., Chem.Ber., 1977, Bd. 110, S. 373.
45. Blackburn G.M., in Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 5, ed. E.Haslam, Pergamon, Oxford, 1979, p. 23.
46. Pyridazines, ed. R.N.Castle, Wiley-Interscience, New York, 1973.
47. Tišler M., Stanovnik B., Adv.Heterocycl.Chem., 1990, Vol. 49, p. 385.
48. Barlin G.B., The Pyrazines, Wiley-Interscience, New York, 1982.

49. *Neunhoeffer H.*, Wiley P.F., Chemistry of 1,2,3-Triazines and 1,2,4-Triazines, Tetrazines and Pentazines, Wiley-Interscience, New York, 1978.
50. *Modest E.J.*, in Heterocyclic Compounds, Vol. 7, ed. R.C.Elderfield, Wiley, New York, 1961, p. 627.
51. *Charushin V.N.*, *Alexeev S.G.*, *Chupahkin O.N.*, *van der Plas H.C.*, Adv.Heterocyclic Chem., 1989, Vol. 46, p. 73.
52. *Mason S.F.*, J.Chem.Soc., 1959, p. 1247.
53. *Ohsawa A.*, *Arai H.*, *Ohnishi H.*, *Igeta H.*, J.Chem.Soc., Chem.Comm., 1981, p. 1174.
54. *Neunhoeffer H.*, *Hennig H.*, Chem.Ber., 1968, Bd. 101, S. 3952.
55. *Gleiter R.*, *Schehelmann V.*, *Spanget-Larsen J.*, *Fischer H.*, *Neugebauer F.A.*, J.Org.Chem., 1988, Vol. 53, p. 5756.
56. *Curran W.V.*, *Ross A.*, J.Med.Chem., 1974, Vol. 17, p. 273.
57. *Grimmett M.R.*, *Keene R.T.*, Adv.Heterocyclic Chem., 1988, Vol. 43, p. 127.
58. *Karmas G.*, *Spoerri P.E.*, J.Am.Chem.Soc., 1956, Vol. 78, p. 4071.
59. *Kamiya S.*, *Okusa G.*, *Osada M.*, *Kumagai M.*, *Nakamura A.*, *Koshinuma M.*, Chem.Pharm.Bull., 1968, Vol. 16, p. 939.
60. *Zoltewisz J.A.*, *Helmick L.S.*, J.Org.Chem., 1973, Vol. 38, p. 658.
61. *Vorbrüggen H.*, Adv.Heterocycl.Chem., 1990, Vol. 49, p. 117.
62. *van der Stoel R.E.*, *van der Plas H.C.*, Rec.Trav.Chim., 1978, Vol. 97, p. 116.
63. *Kaim W.*, Angew.Chem.Int.Edn.Engl., 1983, Vol. 22, p. 171.
64. *Counotte-Potman A.*, *van der Plas H.C.*, *van Veldhuizen B.*, J.Org.Chem., 1981, Vol. 46, p. 2138.
65. *Weiss A.*, Adv.Heterocycl.Chem., 1985, Vol. 38, p. 1.
66. *Neunhoeffer H.*, *Lehmann B.*, Chem.Ber., 1976, Bd. 109, S. 1113.
67. Condensed Pyridazines Including Cinnolines and Phthalazines, ed. R.N.Castle, Wiley-Interscience, New York, 1973.
68. Fused Pyrimidines, Part 1: Quinazolines, ed. W.L.F. Armarego, Wiley-Interscience, New York, 1967.
69. *Armarego W.L.F.*, Adv.Heterocycl.Chem., 1979, Vol. 24, p. 1.
70. *Cheeseman G.W.H.*, *Cookson R.F.*, Condensed Pyrazines, Wiley-Interscience, New York, 1979.
71. *Boger D.L.*, *Sakya S.M.*, J.Org.Chem., 1988, Vol. 53, p. 1415.
72. *Seitz G.*, *Hoferichter R.*, *Mohr R.*, Angew.Chem.Int.Edn.Engl., 1987, Vol. 26, p. 332.
73. *Taylor E.C.*, *Wong G.S.K.*, J.Org.Chem., 1989, Vol. 54, p. 3618.
74. *Errede L.A.*, *McBrady J.J.*, *Oten H.T.*, J.Org.Chem., 1977, Vol. 42, p. 656.
75. *Jones R.G.*, *McLaughlin K.C.*, Org.Synth., Coll. Vol. 4, 1963, p. 824.
76. *Surrey A.R.*, Org.Synth., Coll. Vol. 3, 1955, p. 753.
77. *Girke W.P.K.*, Chem.Ber., 1979, Bd. 112, S. 1348.
78. *Siegle J.*, *Christensen B.E.*, J.Am.Chem.Soc., 1951, Vol. 73, p. 5777.
79. *Schmidt R.R.*, Synthesis, 1972, p. 333.
80. *Eckstein Z.*, *Urbanski T.*, Adv.Heterocycl.Chem., 1978, Vol. 23, p. 1.
81. *Meyers A.I.*, Heterocycles in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York, 1974, p. 201.
82. *Schmidt R.R.*, Angew.Chem.Int.Edn.Engl., 1975, Vol. 14, p. 581.
83. *Bodea C.*, *Silberg I.*, Adv.Heterocycl.Chem., 1968, Vol. 9, p. 321.
84. *Yale H.L.*, *Sowinski F.*, *Bernstein J.*, J.Am.Chem.Soc., 1957, Vol. 79, p. 4375.
85. *Daneke J.*, *Wanzlick H.-W.*, Ann., 1970, Bd. 740, S. 52.

8. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ДВУМЯ ИЛИ БОЛЕЕ ГЕТЕРОАТОМАМИ

8.1. ВВЕДЕНИЕ

Общий обзор ароматических гетероциклов (гл. 2) показывает, что наиболее многочисленна и разнообразна группа пятичленных гетероциклов, содержащих более одного гетероатома. Большинство этих циклических систем можно формально образовать из фурана, пиррола или тиофена заменой одной или более групп СН на sp^2 -гибридизованный атом азота. Возможно варьирование числа и расположения этих атомов азота, что приводит к структурному многообразию таких гетероциклов. Для них предпочтительна номенклатура, объединяющая тривиальные названия с систематическими (Ганча — Видмана), однако почти все названия азотсодержащих соединений имеют окончание «-азол». Существует два моноциклических диазола: пиразол и имидазол. Триазол и тетразол, соединения с тремя и четырьмя атомами азота в цикле соответственно, носят систематические названия, как и большинство гетероциклических соединений, содержащих наряду с атомом азота атомы кислорода или серы (обзоры см. [1, 2]).

Наличие дополнительных атомов азота в кольце оказывает большое влияние на свойства циклической системы по сравнению с теми, которые были обсуждены в гл. 6. Дополнительные атомы азота привносят в систему свободные пары электронов, которые не включаются в π -электронную систему молекулы и обуславливают предпочтительное направление атаки для протонов и других электрофилов. Дополнительные атомы азота также способствуют понижению энергетических уровней π -орбиталей (сравните бензол и пиридин, гл. 2, рис. 2.2), поэтому эти гетероциклы менее « π -электроноизбыточные». В результате электрофильная атака по атомам углерода в этих молекулах затруднена по сравнению с пирролом, фураном или тиофеном. Кроме того, дополнительные атомы азота, обладая отрицательным индуктивным эффектом, способны стабилизировать отрицательно заряженные интермедиаты. Так, нуклеофильное присоединение — элиминирование (рис. 8.1, а) и депротонирование метильных заместителей (рис. 8.1, б) представляют со-

бой два примера реакций, которые редко можно наблюдать для пиррола, фурана или тиофена, но достаточно обычны для азолов. При увеличении эффективности стабилизации анионных интермедиатов повышается вероятность протекания реакций такого типа.

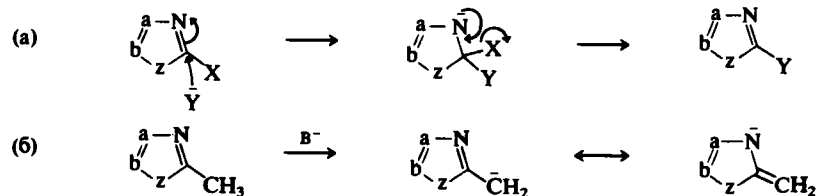






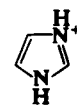
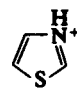
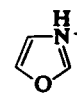
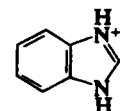



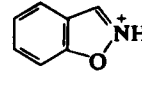
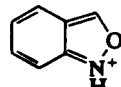
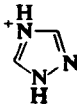
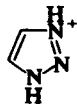
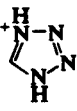


Рис. 8.1. Примеры реакций азолов, проходящих через стадию образования анионных интермедиатов.

Влияние дополнительных атомов азота также может сказываться на кислотных и основных свойствах гетероциклов. С одной стороны, свободные пары электронов атомов азота определяют направление протонирования, и большинство азолов проявляет себя как более сильные основания, чем пиррол. С другой стороны, азол-анионы более устойчивы, чем пирролил-анион, поэтому азолы, содержащие группы NH, — более сильные кислоты, чем пиррол. Величины pK_a , представленные в табл. 8.1, иллюстрируют вышесказанное. Имидазол представляет собой основание средней силы, другие азолы — слабые основания; сила основания обычно уменьшается с увеличением числа атомов азота в молекуле из-за индуктивного электроноакцепторного влияния дополнительных атомов азота. Кислородсодержащие гетероциклы гораздо менее основны, чем можно было бы ожидать из-за индуктивного эффекта атома кислорода, и основные свойства становятся еще меньше, если гетероатом находится по соседству с местом протонирования. И, наоборот, кислотность азолов повышается с увеличением числа атомов азота: триазолы сравнимы по кислотности с фенолом, а 1H-тетразол — с уксусной кислотой.

Одним из следствий повышенной подвижности протонов N-замещенных азолов можно назвать легкость образования водородных связей в жидких и твердых фазах, а также гораздо большую растворимость в воде по сравнению с пирролами. Образование водородных связей менее вероятно для N-замещенных азолов, а также для оксазолов и триазолов. Влияние водородных связей в большей степени сказывается на свойствах N-замещенных имидазолов. Имидазол представляет собой твердое вещество с т. пл. 90 °C и

Таблица 8.1. Величины pK_a некоторых азолов и катионов азолия^a

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |  |
| 16,5 | 14,52 | 10 | 9,4 | 4,8 | 13,2 |
|  |  |  |  | | |
| 7,00 | 2,53 [3] | 0,8 [3] | 5,5 | | |
|  |  |  |  |  | |
| 2,5 | -0,51 [3] | -2,97 [3] | -4,7 [3] | -2,20 [3] | |
|  |  |  | | | |
| 2,2 | 1,2 | -3,0 [4, 5] | | | |

^a Величины взяты из работ [1, 2], за исключением помеченных.

т. кип. 256 °C, тогда как 1-метилимидазол — жидкость с т. пл. -6 °C и т. кип. 198 °C. Температуры кипения триазола (117 °C) и оксазола (69 °C) также гораздо ниже, чем у имидазола.

Другое важное следствие NH-кислотности заключается в том, что таутомерные формы N-незамещенных диазолов, триазолов и тетразолов существуют в виде ассоциатов за счет межмолекулярного переноса протона (см. гл. 2, разд. 2.5). Этот перенос протонов обычно происходит слишком быстро, что не позволяет выделить отдельные структуры. Таутомерные формы асимметрично замещенных пиразолов и имидазолов представлены на рис. 8.2; триазолы и тетразолы, имеющие в своем составе большее число атомов азота, образуют гораздо большее число таутомерных форм. Рис. 8.2 наглядно демонстрирует, что благодаря быстрому протонному переносу 3- и 5-замещенные пиразолы обычно не существуют отдельно друг от друга; аналогично 4- и 5-замещенные имидазолы взаимопревращаются настолько быстро, что невозможно их разде-

литель. Таутомеры, однако, могут существовать в растворе преимущественно в какой-либо одной форме. Например, имидазолы, имеющие нитрогруппу в положении 4(5), существуют преимущественно в виде 4-замещенного таутомера (рис. 8.3), что свойственно и другим имидазолам с электроноакцепторными заместителями. Если в этих гетероциклах в положении N-1 имеется заместитель, прототропная таутомерия становится невозможной.

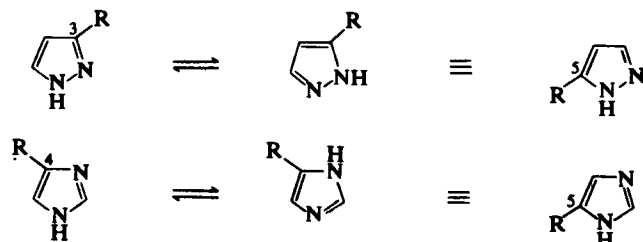


Рис. 8.2. Таутомерия пирозола и имидазолов.

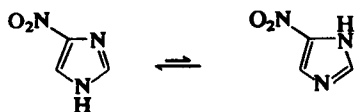


Рис. 8.3. Преимущественное образование 4-нитроструктуры для 4(5)-нитроимидазола.

8.2. ИМИДАЗОЛЫ (обзоры см. [6, 7])

8.2.1. ВВЕДЕНИЕ

Имидазол представляет собой плоское гетероциклическое соединение со значительной энергией резонанса, несколько большей, чем энергия резонанса пиррола [8]. Система имидазола имеет исключительное значение, так как входит в состав важной аминокислоты гистидина (1) и продукта ее декарбоксилирования – гистамина.

Гистидиновые остатки обнаружены в активных положениях рибонуклеазы и некоторых других ферментов. Действие некоторых ферментов, очевидно, заключается в катализе протонного переноса (см. также разд. 8.2.3). Система имидазола проявляет как кислые, так и основные свойства. Имидазол представляет собой органиче-

ское основание средней силы ($pK_a = 7,0$), но может проявлять свойства и слабой кислоты ($pK_a = 14,5$) (табл. 8.1). И катон, и анион представляют собой симметричные делокализованные структуры (рис. 8.4).

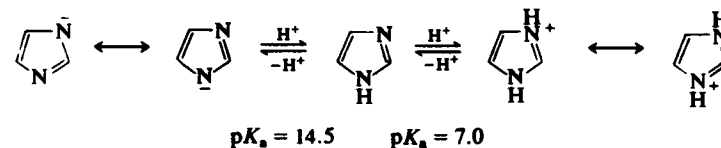
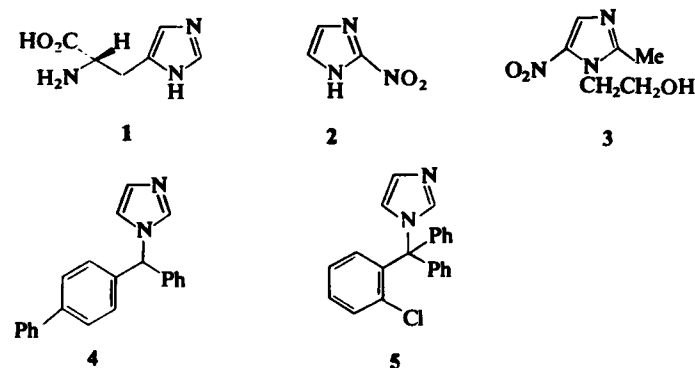


Рис. 8.4. Равновесия, обусловленные протонным переносом.

В физиологических системах pH среды составляет около 7,4; значительная концентрация протонированного и нейтрального имидазолов обеспечивает такое же значение. Таким образом, в состав активных фрагментов ферментов входят частицы, которые могут действовать и как кислоты, и как основания.

Создание лекарственных препаратов, которые могут селективно блокировать H_2 -гистаминовые рецепторы, кратко обсуждалось в гл. 1. Лекарственные препараты, такие, как циметидин, предполагали получать, исходя из самого гистамина [9]. В основе некоторых других классов лекарственных средств лежит имидазольная система. 2-Нитроимидазол (азомицин) (2) — природный антибиотик, а некоторые синтетические нитроимидазолы представляют собой эффективные средства борьбы с кишечными инфекциями (обзоры см. [10, 11]). Метронидазол (3) используют для этих целей; он также находит применение в качестве радиосенсибилизатора в рентгеновской терапии. Другие имидазолы, бифоназол (4) и клотримазол (5), обладают противогрибковой активностью.



8.2.2. СИНТЕЗ КОЛЬЦА

Не существует общего широко применяемого метода синтеза имидазольного цикла. Для получения замещенных имидазолов используют разнообразные циклизации. Одна из них, исходя из изонитрила, применяется для получения незамещенных по положению 2 имидазолов (см. гл. 4, табл. 4.8). Другим хорошим методом получения 2-незамещенных имидазолов можно назвать реакцию Бредерка [12, 13], в которой α -гидроксикетон или α -галогенкетон нагревают с формамидом (рис. 8.5, а). α -Аминокетоны образуются в качестве интермедиатов в синтезе некоторых типов имидазолов; взаимодействие с тиоцианатами или изотиоцианатами приводит к образованию имидазолтиолов-2 (синтез Марквальда), а с цианамидом — 2-аминоимидазолов (рис. 8.5, б). Циклизация в 4-аминоимидазолы показана на рис. 8.5, в [14]. (В обзоре [15] рассматриваются синтезы имидазолов, основанные на олигомерах HCN.) Другой тип процесса циклизации (рис. 8.5, г) представляет собой фотолиз 1,5-дизамещенных тетразолов, который, по-видимому, идет через образование имидоилнитренового интермедиата [16]. Этот метод используют для получения ряда 2,4-дизамещенных имидазолов. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрил- и азометинилидов также применяют для синтеза имидазолов (пример приведен в гл. 4, табл. 4.18).

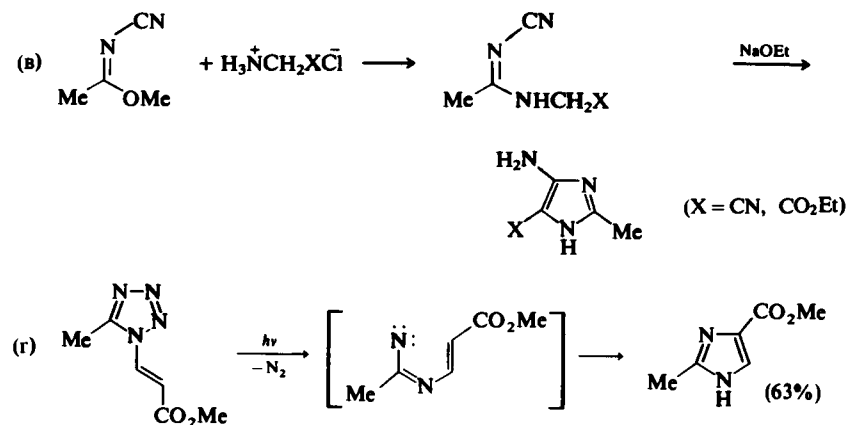
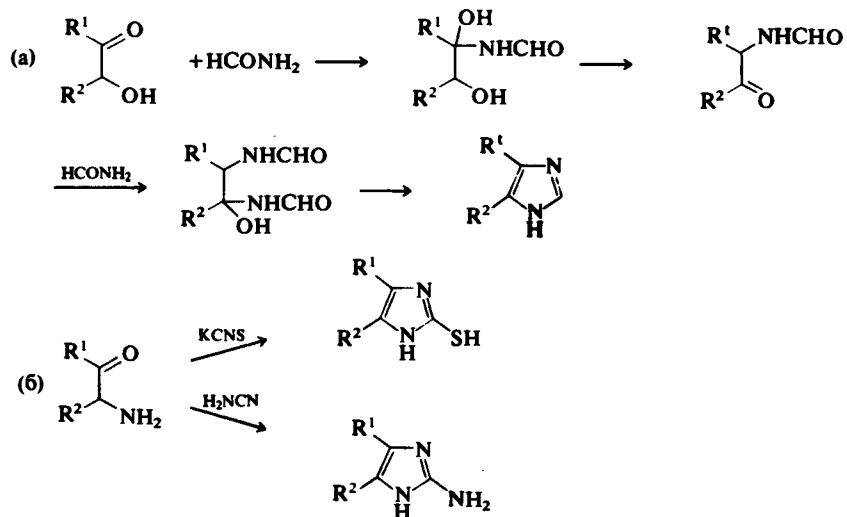


Рис. 8.5. Некоторые циклизации, приводящие к образованию имидазолов (см. также гл. 4, табл. 4.6 и 4.8).

8.2.3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Имидазол представляет собой прекрасный нуклеофил и может быстро реагировать с алкилирующими и ацилирующими агентами по атому азота. Имидазолы можно проацилировать по атому азота (в соотношении 2:1) при действии ацилгалогенидов в апротонных растворителях.

N-Ацилимидазолы часто используют в качестве ацилирующих агентов, реакционная способность которых сравнима с таковой для ацилгалогенидов или ангидридов. Например, 1-ацетилимидазол имеет период полураспада только 41 мин в воде (pH 7,0) при 25 °С, тогда как обычные амиды не гидролизуются в таких условиях. Амидная стабилизация за счет свободной электронной пары атома азота (см. гл. 3, рис. 3.6) гораздо менее эффективна в N-ацилимидазолах, так как эта пара входит в состав ароматического секстетта. Это проявляется в том, что полоса валентных колебаний карбонильной группы в ИК-спектрах наблюдается при 1747 см⁻¹, что гораздо выше, чем для N,N-дизамещенных амидов. Кроме того, протонирование идет по положению 3. Молекула гетероцикла служит отличной уходящей группой. Поэтому ацилимидазолы вступают в типичные реакции нуклеофильного присоединения — элиминирования, например, со спиртами (образуются эфиры), с аминами (получаются амиды) и с реактивами Гриньяра (образуются кетоны).

Имидазол может служить также катализатором гидролиза эфиров других ацильных производных. При взаимодействии с ацил-

производными RCOX, где X — хорошая уходящая группа, имидазол выступает в качестве нуклеофила, атакуя карбонильную группу. Из-за минимальных стерических требований имидазол представляет собой прекрасный нуклеофил. Если не происходит депротонирования, то имидазол — настолько отличная уходящая группа, что ацилированный интермедиат легко атакуется водой или другим внешним нуклеофилом (рис. 8.6).

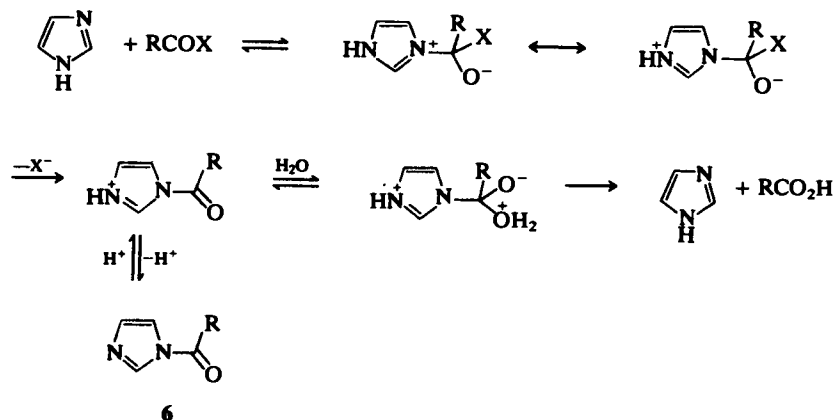


Рис. 8.6. Гидролиз N-ацилимидазола 6 и нуклеофильный катализ имидазолом гидролиза RCOX.

Если в молекуле RCOX X — плохая уходящая группа, имидазол катализирует гидролиз другим образом. Он просто выступает в качестве основания, отрывая протон от молекулы воды и генерируя таким образом гидроксил-ионы. В этом, по-видимому, заключается роль гистидина в некоторых гидролитических ферментах; гидроксил-ион образуется в непосредственной близости от ацильной группы субстрата.

N-Алкилирование имидазола чаще всего проводят в присутствии основания, под действием которого образуется анион, подвергающийся затем алкилированию. В качестве алкилирующих агентов используют алкилгалогениды и подобные им соединения. Имидазол можно также проалкилировать, используя сопряженное присоединение к акрилонитрилу и родственными соединениям в нейтральной среде. Реакция имидазола с алкилгалогенидами в нейтральных условиях может привести к дальнейшему алкилированию с образованием четвертичных солей [17]. Для 4-замещенных имидазолов существует два возможных продукта N-алкилирования. Образование то-

го или иного изомера зависит от выбора условий алкилирования и от стерических и электронных свойств заместителя. Роль стерических факторов сказывается в преимущественном образовании 1,4-, а не 1,5-изомера. Это проиллюстрировано на рис. 8.7 для 4-фенилимидазола. 1,5-Изомер, однако, может быть получен, если сначала проацилировать имидазол, кватернизировать его, а затем удалить ацильную группу, как показано на рис. 8.7.

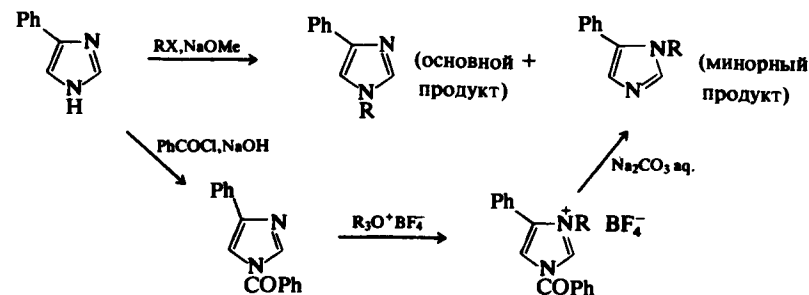


Рис. 8.7. Селективное алкилирование 4-фенилимидазола.

Реакции по атомам углерода имидазольного кольца более распространены, чем это можно было бы ожидать от стабильной ароматической системы, менее склонной вступать в реакции электрофильного замещения, чем пиррол или тиофен. Удивление вызывает легкость, с которой происходит протонирование или атака другими электрофилами по атому N-3; так, в зависимости от условий в реакции может принимать участие как нейтральная молекула, так и катион имидазолия. Если реакция проводится в сильноокислых средах, образуется катион, дезактивированный к электрофильной атаке. По этой причине обычно невозможно проведение алкилирования или ацилирования по Фриделю — Крафтсу; нитрование в серной кислоте затруднено и приводит к преимущественному образованию 4-нитроимидазола. Сульфирование (в горячем 50%-ном олеуме) также идет по положению 4. Можно было бы ожидать, что электрофильное замещение по положению 2 менее вероятно, чем по положению 5, так как заряд в промежуточно образующемся катионе (рис. 8.8) делокализован на иминном атоме азота. Тем не менее, имидазол легко превращается в 2,4,5-трибромимидазол при взаимодействии с бромом в отсутствие катализатора. Имидазол также вступает в реакцию сочетания по положению 2 с солями арилдиазо-

ния в основных средах; в этом случае образуется имидазолил-анион, который атакуется электрофилом.

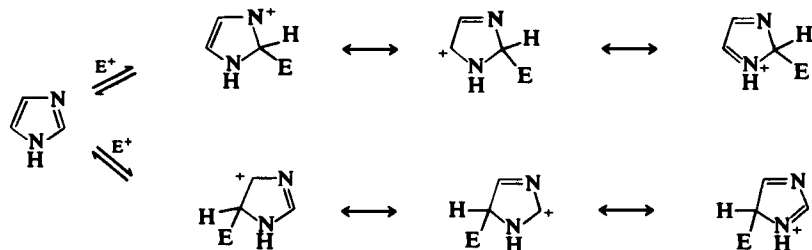
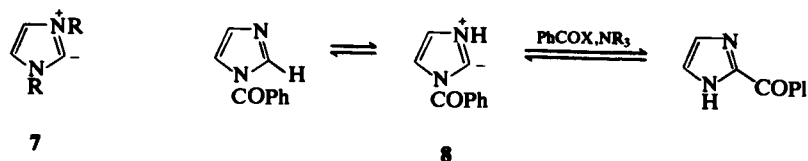


Рис. 8.8. Электрофильная атака по положениям 2 и 5 имидазола.

Одна необычная особенность химии имидазолов заключается в легкости депротонирования положения 2 в нейтральной или основной среде. Этот процесс идет, по-видимому, через медленное образование илида имидазолия 7 ($R=H$). Илид 7 ($R=Me$) может быть получен из катиона 1,3-диметилимидазолия под действием гидрида натрия и может быть затем замещен по положению 2 алкилгалогенидами или другими электрофилами [18]. Превращение 1-бензоилимидазола в 2-бензоилимидазол в присутствии триэтиламина или пиридина [19] протекает через образование илидного интермедиата 8, подобно описанному выше. 1-Замещенные имидазолы можно селективно литировать по положению 2, что может служить альтернативным методом C-замещения.



Реакции нуклеофильного замещения имидазолов проходят наиболее легко по положению 2 (см. рис. 8.1, а), однако замещение по любому положению облегчается при наличии в молекуле активирующих групп. Цикл имидазола раскрывается под действием сильных оснований, что препятствует некоторым реакциям замещения с участием нуклеофилов, обладающих основными свойствами. Некоторые примеры [7] реакций нуклеофильного замещения приведены на рис. 8.9

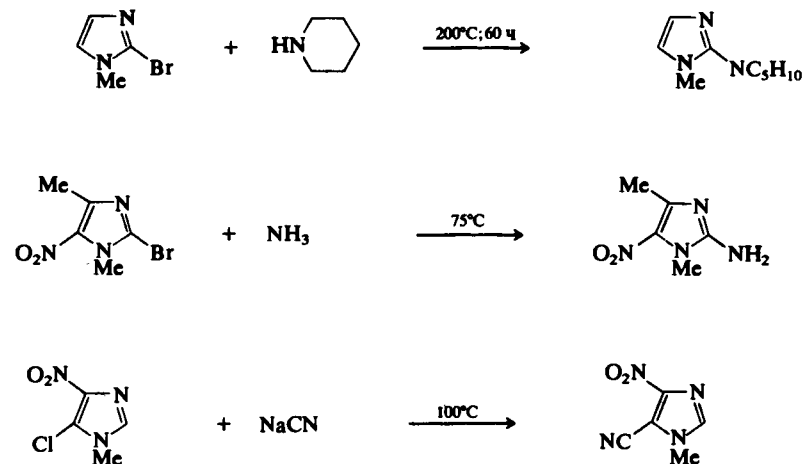
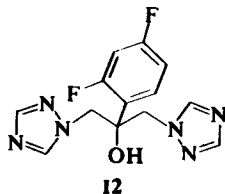
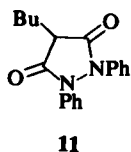
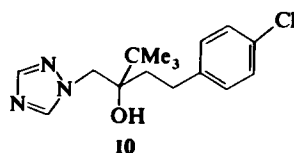
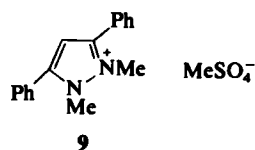


Рис. 8.9. Примеры реакции нуклеофильного замещения имидазола.

8.3. ПИРАЗОЛЫ, ТРИАЗОЛЫ И ТЕТРАЗОЛЫ [1—3]

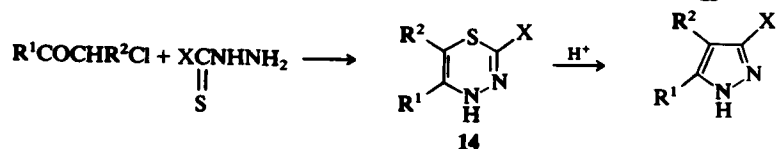
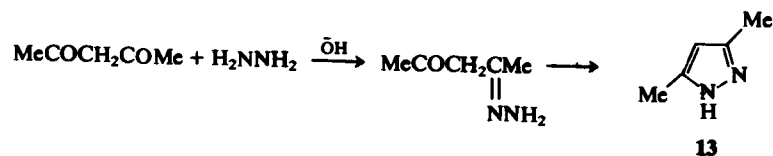
8.3.1. ВВЕДЕНИЕ

Производные этих гетероциклов представляют собой устойчивые ароматические соединения. Многие из них используются в промышленном производстве лекарственных препаратов, пестицидов и красителей. В качестве примеров можно привести гербицид соль пиразолия 9 (дифеизокват), раксил (10) — фунгицид, используемый для защиты растений, фенилбутазон (11) — противовоспалительное средство и флуконазол (12) — лекарственный препарат для лечения грибковых инфекций. Производные 1,2,3-триазола применяют в качестве оптических отбеливателей. Тетразолы имеют важное значение в медицинской химии, так как N-незамещенные тетразолы можно рассматривать как аналоги карбоновых кислот: величины их pK_a сравнимы (разд. 8.1), и они представляют собой плоские, делокализованные системы с примерно такими же пространственными требованиями. Были синтезированы аналоги аминокислот и многих других природных карбоновых кислот, в молекулах которых карбоксильная группа заменена тетразольным циклом. Существуют подробные обзорные работы по химии пиразолов [20], 1,2,3-триазолов [21, 22], 1,2,4-триазолов [23] и тетразолов [24].



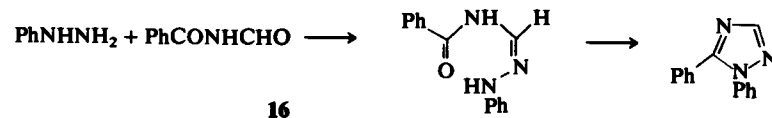
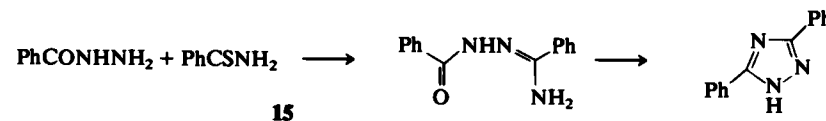
8.3.2. СИНТЕЗ КОЛЬЦА

Эти гетероциклы можно синтезировать с помощью реакций замыкания цикла и циклоприсоединения; некоторые примеры приведены в гл. 4. Наиболее общий метод получения пиразолов заключается во взаимодействии 1,3-дикарбонильных соединений или их аналогов (таких, как сложные эфиры енолов) с гидразинами. В качестве примера приведем синтез 3,5-диметилпиразола (13) из пентандиона-2,4 и гидразина [25]. Недостаток этого метода заключается в том, что несимметричные дикарбонильные соединения или их производные иногда образуют смеси изомерных пиразолов. К хорошим результатам в получении некоторых N-незамещенных пиразолов приводит взаимодействие гидразидов XCSNHNH_2 ($\text{X}=\text{SR}$ или NR_2) с α -галогенкетонами. В ходе реакции в качестве интермедиатов образуются тиадиазины 14, которые либо самопроизвольно, либо при обработке кислотами элиминируют атом серы и превращаются в пиразолы с хорошим выходом [26].



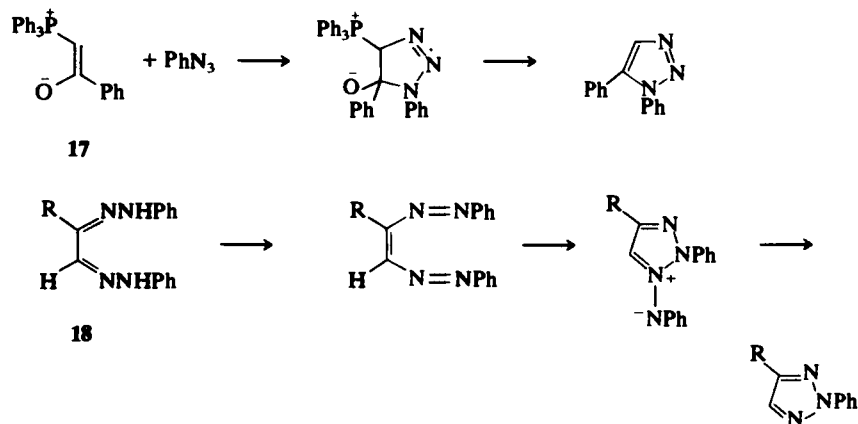
Пиразолы можно также получить циклизацией ацетиленовых гидразинов (см. гл. 4, табл. 4.7), электроциклизацией ненасыщенных диазосоединений (табл. 4.11), 1,3-диполярным циклоприсоединением диазосоединений (табл. 4.16) и нитрилимидов (табл. 4.17).

Существует много удобных методов синтеза 1,2,4-триазолов, наиболее важные из которых основаны на создании и циклизации структур типа $\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{N}-\text{C}$ и $\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{N}$. В качестве примера первого типа можно привести термическую конденсацию ацилгидразида с амидом или (что лучше) с тиоамидом (*реакция Пеллиццари*); так, бензоилгидразид вступает в реакцию с тиобензамидом при 140°C с образованием 3,5-дифенил-1,2,4-триазола (15) [27]. Примером второго типа циклизации служит реакция *Эйнхорна — Бруннера*, в которой гидразин или монозамещенный гидразин конденсируется с диациламином в присутствии слабой кислоты. Так, при взаимодействии фенолгидразина и N-формальбензамида образуется с хорошим выходом 1,5-дифенил-1,2,4-триазол (16) [28].

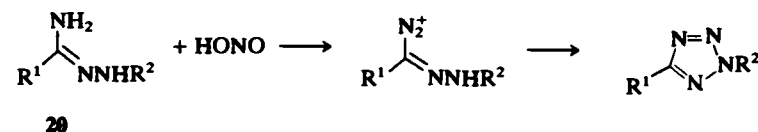
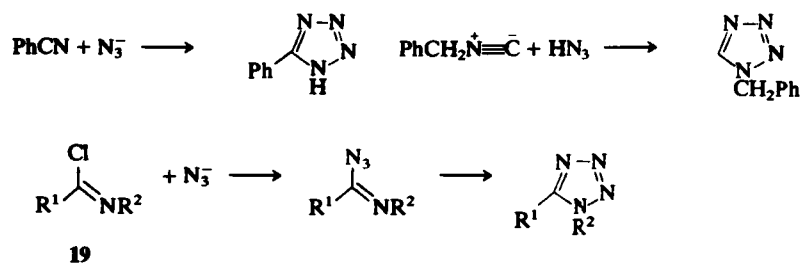


1H-1,2,3-Триазолы могут быть получены 1,3-диполярным присоединением разнообразных ароматических азидов XN_3 (X = алкил, винил, арил, ацил, арилсульфонил и т. д.) к ацетиленам. Пример реакции такого типа приведен в гл. 4, табл. 4.17. Некоторые соединения (енолят-анионы, простые эфиры енолов, енамины, α -ацилфосфорилиды) при взаимодействии с азидами дают 1,2,3-триазолы. Например, ирид 17 реагирует с азидобензолом в растворе при температуре 80°C с образованием 1,5-дифенил-1,2,3-триазола с хорошим выходом [29]. Эти реакции, в противоположность присоединению к ацетиленам, высоко региоселективны. Иногда при присоединении азидов (например, триметилсилил- или ацилазидов) образуются 2H-1,2,3-триазолы; при этом, очевидно, миграция заместителя к атому N-2 происходит после замыкания цикла. Наиболее часто 2H-1,2,3-триазолы получают из 1,2-дикетонров. Примером реакции

такого типа может служить окислительная циклизация в присутствии солей меди(II) бис-арилгидразонов 1,2-дикетонов. Возможный механизм циклизации бис-фенилгидразонов α -кетоальдегидов 18 приведен ниже [30]. Заметим, что это другой пример циклизации гетеротриенов, проиллюстрированной ранее на рис. 4.19.

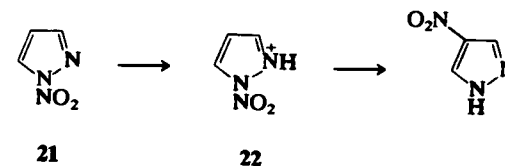


Некоторые распространенные методы получения тетразолов заключаются в присоединении азотистоводородной кислоты (HN_3) или азид-ионов к соединениям, содержащим кратную связь углерод — азот. Примерами таких реакций могут служить: а) синтез 5-фенилтетразола нагреванием бензонитрила и азидата натрия в N,N -диметилформамиде [31], б) образование 1-бензилтетразола из бензилизонитрила и азотистоводородной кислоты в присутствии следовых количеств серной кислоты [32] и в) превращение имидохлоридов 19 в 1,5-дизамещенные тетразолы взаимодействием с HN_3 или азидом натрия [33]. 2,5-Дизамещенные тетразолы могут быть получены другим способом — реакцией амидразонов 20 с азотистой кислотой.



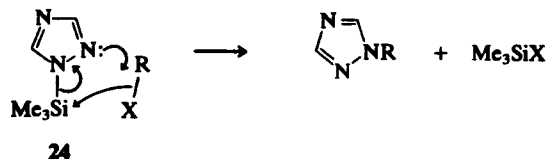
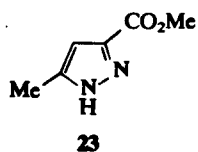
8.3.3. РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ

Химические свойства этих азолов отличаются от свойств пиррола тем значительнее, чем больше число атомов азота в молекуле. Для этих циклических систем относительно редки реакции электрофильного замещения по атому углерода, так как атомов углерода в молекуле меньше, и электрофилы преимущественно атакуют атомы азота. Пиразолы можно хлорировать и бромировать в мягких условиях по положению 4. 4-Нитропиразол можно получить непосредственным синтезом из пиразола: при взаимодействии с ацетатом нитрония ($\text{NO}_2^+\text{OAc}^-$) образуется 1-нитропиразол (21), который при обработке серной кислотой превращается в 4-нитропиразол. Эта реакция, по-видимому, протекает с переносом группы NO_2^+ через стадию образования промежуточного катиона 22, так как было показано, что 1-нитропиразол можно использовать как удобный и эффективный нитрующий агент для ароматических углеводородов в присутствии кислот [34]. 1,2,3-Триазол может быть превращен в 4,5-дибромопроизводное реакцией с гипобромитом натрия в уксусной кислоте [35], а 1,2,4-триазол можно прохлорировать по положению 3, причем реакция идет через образование 1-хлоропроизводного, которое может быть выделено [36]. Таким образом, для этих циклических систем возможно электрофильное замещение по атому углерода, но процесс идет через образование интермедиата, получаемого в результате первоначальной атаки электрофилом атома азота.

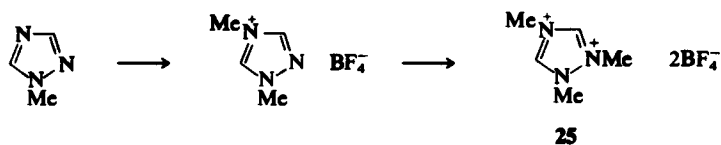


Азолы могут быть проалкилированы по атому азота с помощью разнообразных алкилирующих агентов, но часто бывает трудно предсказать, какой из возможных изомеров образуется. Со-

отношение изомеров обычно в значительной степени зависит от природы алкилирующего агента и условий проведения реакции. Например, метиловый эфир 5-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (23) метилируется диазометаном по атому N-1, а метилиодидом — по атому N-2. Иногда на образование тех или иных соединений оказывают влияние пространственные факторы: например, 4-фенил-1,2,3-триазол метилируется диметилсульфатом по атомам N-1 и N-2, а не N-3 [37]. Некоторые N-триметилсилилазолы можно проалкилировать селективно; например, 1-триметилсилил-1,2,4-триазол (24), который легко получить из 1,2,4-триазола, алкилируется по положению 2. Триметилсилильная группа в ходе реакции отщепляется [38].



Существует много примеров кватернизации N-замещенных азолов при взаимодействии с алкилирующими агентами. Можно получить даже дичетвертичные соли: например, 1-метил-1,2,4-триазол успешно метилируется по атомам N-4 и N-2 в избытке тетрафторобората триметиллоксония, а соль 25 может быть выделена в виде твердого кристаллического вещества [39].



Некоторые азолы вступают в реакции нуклеофильного замещения в случае, если заместители у атомов углерода представляют собой хорошие уходящие группы. 5-Бromo- или 5-хлоро-1-

замещенные тетразолы могут быть превращены в другие 5-замещенные соединения взаимодействием с нуклеофилами. 1,5-Дизамещенные тетразолы реагируют легче, чем их 2,5-изомеры, вероятно, из-за того, что образующиеся интермедиаты более стабильны (рис. 8.10) [40].

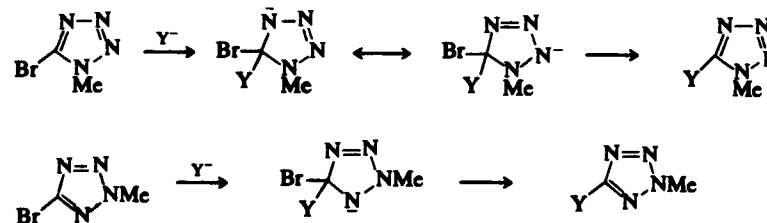
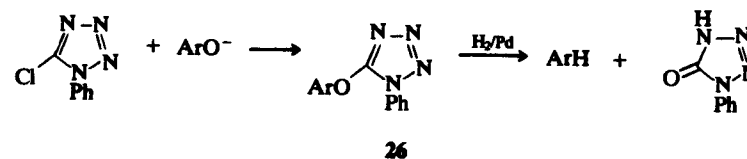
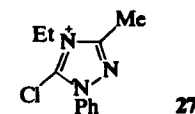


Рис. 8.10. Реакции нуклеофильного замещения 5-бromo-1-метилтетразола и 5-бromo-2-метилтетразола.

Катализируемая основаниями реакция 5-хлоро-1-фенилтетразола с фенолами приводит к образованию эфиров 26, которые могут затем подвергаться восстановительному расщеплению при взаимодействии с водородом над палладиевым катализатором [41], что служит хорошим методом дезоксигенирования фенолов.



Замещение галогенов в этих азолах значительно облегчается при наличии дополнительных электроакцепторных заместителей при атомах углерода или кватернизацией атома азота; например, в катионе триазолия 27 хлор легко замещается азид-ионами [42].



8.3.4. РЕАКЦИИ, ПРИВОДЯЩИЕ К РАСКРЫТИЮ ЦИКЛА

Азолы обычно с трудом подвергаются раскрытию цикла. Эти соединения устойчивы к окислительному расщеплению и не раскрываются под действием большинства восстановителей. При взаимодействии 1,5-дизамещенных тетразолов с алюмогидридом лития образуются амины **28** [43].



Некоторые 1,2,3-триазолы и тетразолы достаточно легко раскрываются при нагревании. Кольчато-цепная таутомерия довольно обычна для 1,5-дизамещенных 1Н-тетразолов (рис. 8.11, а), а также наблюдается, но реже, для 1-замещенных 1,2,3-триазолов (рис. 8.11, б). Раскрытие цикла облегчается наличием электроакцепторных групп в положении 1; например, 1-циано-1,2,3-триазол, в противоположность большинству 1,2,3-триазолов, существует в растворе в равновесии с его диазониминной таутомерной формой.

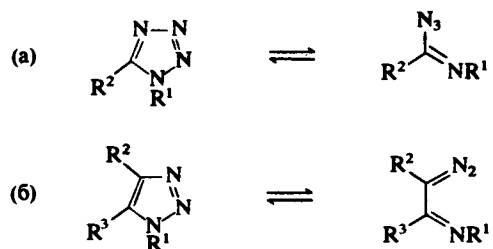


Рис. 8.11. Кольчато-цепная таутомерия тетразолов и 1,2,3-триазолов.

Цепные таутомеры обратимо циклизуются, но в зависимости от природы заместителей и условий реакции они могут перегруппировываться и подвергаться другим реакциям, в ходе которых происходит отщепление азота. При нагревании тетразолов и 1,2,3-триазолов, имеющих аминогруппу в положении 5, происходит *перегруппировка Димрота* (обзор см. [44]). Эта реакция проиллюстрирована для 5-амино-1-фенил-1,2,3-триазолов на рис. 8.12. Положение равновесия таких перегруппировок зависит от природы заместителей и от pH растворителя.

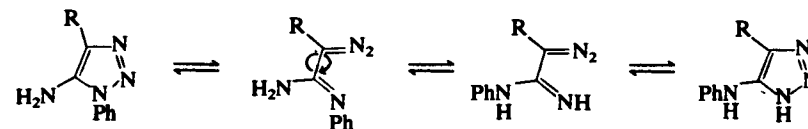
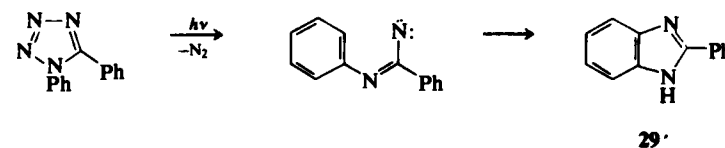
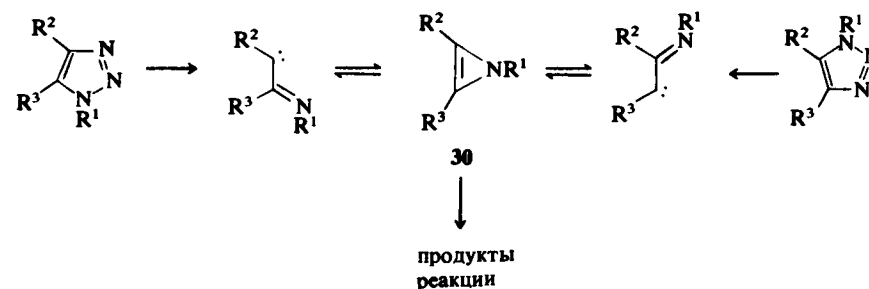


Рис. 8.12. Перегруппировка Димрота.

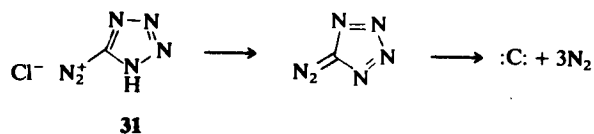
При нагревании и облучении тетразолов и 1,2,3-триазолов происходит отщепление азота. Фотолизом или термолизом 2,5-дизамещенных тетразолов получают нитрилимиды (см. гл. 4, рис. 4.26), которые затем могут вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения или 1,5-электроциклизации в зависимости от природы заместителей. При фотолизе 1,5-дизамещенных тетразолов получают соединения, образование которых, по-видимому, идет через имидоилинитреновый интермедиат: например, 1,5-дифенилтетразол превращается в 2-фенилбензимидазол (**29**). Выше на рис. 8.5 был приведен другой пример синтеза имидазола.



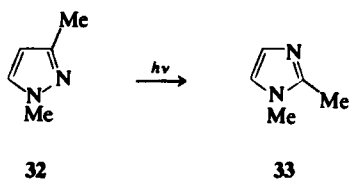
Аналогичным образом при термолизе или фотолизе 1-замещенных 1,2,3-триазолов образуются соединения, которые могут быть получены из имидоилкарбеновых интермедиатов. Направление процесса в значительной степени зависит от природы заместителей и условий реакции, но существует надежное подтверждение того, что некоторые продукты пиролиза 1,2,3-триазолов в газовой фазе образуются через короткоживущие 1Н-азириновые интермедиаты **30** [45].



Возможно наиболее замечательным применением реакций, идущих с отщеплением азота, можно назвать использование хлорида тетразол-5-диазония (31) в качестве источников атома углерода. Соль 31 осторожно разлагают нагреванием в присутствии реагентов, которые могут захватывать образующийся моноатомный углерод [46].



При нагревании и облучении 1H-пиразолов и 1,2,4-триазолов, в которых отсутствует группа $-N=N-$, редко происходит раскрытие цикла. Примеры раскрытия цикла 1,2,4-триазолов при высоких температурах в газовой фазе приведены в работе [47]. Некоторые пиразолы подвергаются фотоперегруппировке в имидазолы (обзор см. [48]) (аналогично фотохимическим перегруппировкам фуранов и тиофенов, которые были обсуждены в гл. 6). Например, 1,3-диметилпиразол (32) при облучении превращается в 1,2-диметилимидазол (33).



Попытки провести реакции замещения через С-металлированные интермедиаты не всегда приводят к успеху, так как эти промежуточные соединения легко раскрываются: например, и 5-литий-1-метилтетразол (34) и 5-литий-1,4-дифенил-1,2,3-тетразол термически неустойчивы и разлагаются с выделением азота при температуре выше $-50\text{ }^\circ\text{C}$ (обзор см. [49]).



Термическое или фотохимическое выделение азота из дигидропроизводных таких циклических систем (например, 4,5-дигидро-3H-пиразолов и 4,5-дигидро-1,2,3-триазолов) происходит значительно легче, чем для полностью ароматических гетероциклов. Элиминирование азота из 4,5-дигидро-1,2,3-триазола обычно приводит к образованию азиридинов: эта реакция описана как препаративный метод синтеза азиридинов в гл. 9, разд. 9.2.2. Аналогично, разложением дигидропиразолов успешно получают циклопропаны (обзоры см. [50, 51]). Подобная фрагментация может привести к образованию циклопропанов с высокими выходами, хотя стереоселективность реакции сильно зависит от природы заместителей и способа разложения [50, 51]. Два препаративных метода приведены на рис. 8.13.

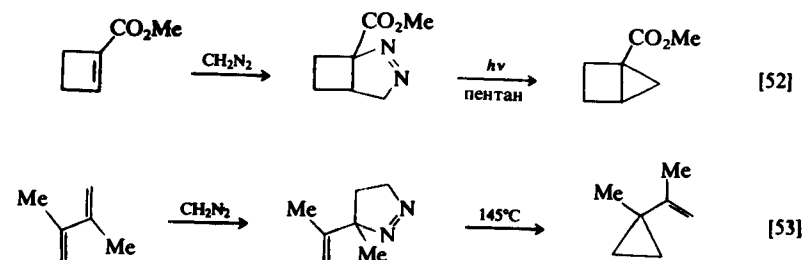
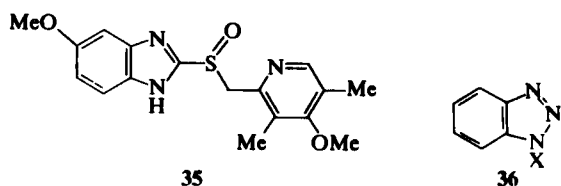


Рис. 8.13. Образование и разложение 4,5-дигидро-3H-пиразолов.

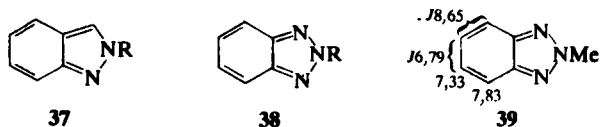
8.4. БЕНЗОДИАЗОЛЫ И БЕНЗОТРИАЗОЛЫ

Существуют три циклические системы конденсированных диазолов и триазолов: индазол (обзор см. [54]), бензимидазол (обзоры см. [55, 56]) и бензотриазол (обзор см. [57]). Бензимидазольная циклическая система входит в состав структуры витамина B_{12} (гл. 6, структура 34), а некоторые бензимидазолы получают в промышленности в качестве лекарственных препаратов, средств, используемых в ветеринарии, и фунгицидов. Бензимидазольный препарат омепразол (35) применяют для лечения язвы. Некоторые 2-замещенные бензотриазолы и индазолы используют в качестве оптических отбеливателей и световых стабилизаторов пластмасс. Некоторые простейшие 1-замещенные бензотриазолы служат хорошими реагентами в синтетической химии. 1-Хлорбензотриазол (36, $\text{X}=\text{Cl}$) применяют в качестве прекрасного окислителя и хлорирующего агента [58, 59], 1-гидроксибензотриазол ($\text{X}=\text{OH}$) — в качестве

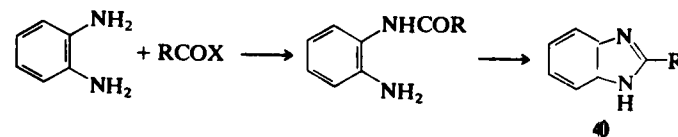
сореагента при сочетании пептидов [60], а 1-аминобензотриазол ($X=NH$) — хороший предшественник дегидробензола [61] (рис. 8.14). Незамещенный бензотриазол находит самое разнообразное применение: например, он эффективный ингибитор коррозии, особенно для меди, так как образует соли меди(I) на поверхности металла. Бензотриазол, как и моноциклические системы, представляет собой самую сильную кислоту среди других бензоконденсированных гетероциклов ($pK_a=8,2$), тогда как бензимидазол — самое сильное основание (для катиона бензимидазолия $pK_a=5,5$). Стабильность бензотриазолил-аниона объясняет способность N-хлорбензотриазола выступать в качестве хлорирующего агента.



Для индазолов и бензотриазолов, замещенных по атому азота, известны как 1Н-, так и 2Н-производные. Было показано, что 2Н-производные, структуры 37 и 38 с «фиксированными» связями, носят *орто*-хиноидный характер, и возникает вопрос, насколько в этих соединениях сохраняется ароматический характер. В длинноволновой области УФ-спектров простейших изомерных алкилзамещенных 1Н- и 2Н-индазолов и бензотриазолов существуют значительные отличия [63], тогда как спектры ПМР этих соединений отличаются мало. Химические сдвиги в спектрах ПМР и константы спин-спинового взаимодействия (в $CDCl_3$) для 2-метилбензотриазола (39) приведены ниже [63]. Отношение J_{56} и J_{45} составляет 0,78; следовательно, на основании критериев ароматичности (обсужденных в гл. 2, разд. 2.2.1) можно сделать вывод, что 2-метилбензотриазол в значительной степени обладает ароматическим характером. Эти два замещенные соединения лучше рассматривать как делокализованные ароматические системы, а не как диены с локализованными связями.



Обычными методами синтеза этих циклических систем служат реакции замыкания циклов, для которых в качестве исходных соединений обычно используют 1,2-дизамещенные бензолы подходящего типа. Например, *о*-фенилендиамин реагирует с разнообразными производными карбоновых кислот с образованием 2-замещенных бензимидазолов 40. Бензотриазолы могут быть получены из тех же исходных соединений диазотированием и последующей циклизацией солей диазония. Индазолы синтезируют аналогичным образом: диазотированием анилинов, содержащих *орто*-углеродные заместители.



Таковыми методами можно получить соединения с различными заместителями в бензольном кольце. Это тем более важно, что для этих целей не удастся широко использовать реакции электрофильного замещения, хотя существует возможность проведения нитрования, галогенирования и аналогичных реакций. Бензимидазол и индазол атакуются электрофилами преимущественно по положению 5, а бензотриазол — по положению 4.

Нуклеофильная атака бензимидазолов идет по положению 2; атом хлора в этом положении бензимидазола или N-алкилбензимидазолов может быть замещен при действии алкоксидов, аминов, тиолов и других нуклеофилов. Реакционная способность бензимидазолов по отношению к нуклеофилам ниже, чем для соответствующих бензоксазола и бензотриазола (разд. 8.5.3). 1-Замещенные бензимидазолы можно напрямую проаминировать по положению 2 нагреванием с амидом натрия (аналогично реакции Чичибабина для пиридинов).

Алкилирование индазола и бензотриазола обычно приводит к образованию смеси 1- и 2-замещенных производных в соотношении, зависящем от природы алкилирующего агента [63]. Алкилирование бензотриазола находит синтетическое применение, так как дает возможность получать 1-аминобензотриазол (при этом также образуется некоторое количество 2-аминопроизводного). Оба эти соединения легко окисляются ацетатом свинца(IV) и в обоих случаях происходит разрушение циклической системы [61]. Но раскрытие цикла в этих двух изомерах происходит по-разному, как показано

на рис. 8.14. Доказательством того, что при окислительном разложении 1-аминобензотриазола получается дегидробензол, служит образование циклоаддуктов даже при $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

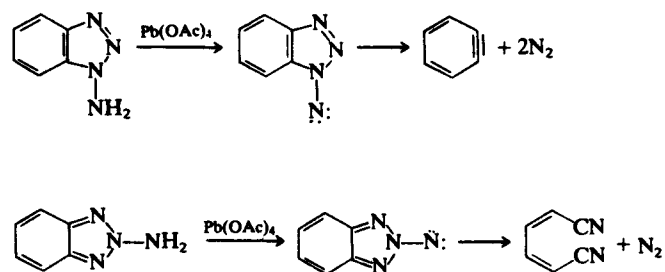


Рис. 8.14. Окислительное разложение 1- и 2-аминобензотриазолов.

1-Замещенные бензотриазолы, как и моноциклические 1,2,3-триазолы, могут отщеплять азот при термоллизе и фотоллизе. В случае 1-арилбензотриазолов интермедиа́ты, получающиеся при элиминировании азота, могут рециклизоваться по *орто*-положению арильного заместителя, что приводит к образованию производного карбазола (*реакция Гребе — Ульмана*, рис. 8.15). Этот метод используют для синтеза карбазолсодержащих алкалоидов [64].

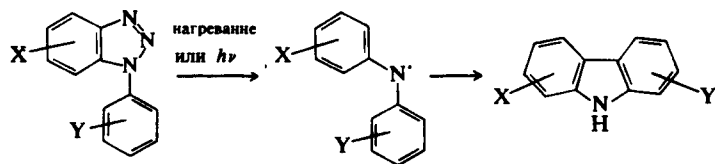


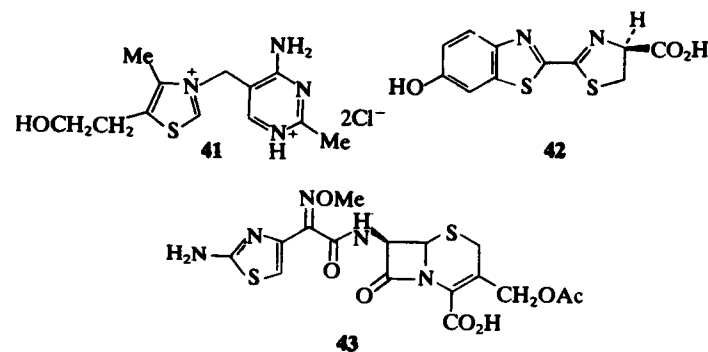
Рис. 8.15. Синтез карбазола по Гребе — Ульману.

8.5. ОКСАЗОЛЫ (обзоры см. [65—71]), ТИАЗОЛЫ обзор см. [72]) И ИХ БЕНЗОПРОИЗВОДНЫЕ [65-71]

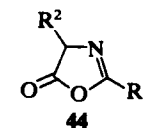
8.5.1. ВВЕДЕНИЕ

Оксазолы и тиазолы представляют собой структуры, формально родственные фурану и тиофену соответственно, в молекулах которых группа СН в положении 3 замещена на атом азота. Циклическая система оксазола редко встречается в природе, не существует

каких-либо широко известных природных соединений ряда оксазола. Большое количество работ по химии оксазола появилось в начале 40-х годов, когда в течение некоторого времени полагали, что пенициллин — производное оксазола. Наоборот, циклическая система тиазола широко распространена в природных соединениях, так как может образовываться в результате циклизации цистеиновых фрагментов пептидов. Наиболее важное соединение этого ряда — витамин В₁ (тиамин, 41), в молекулу которого входят пиримидиновый и тиазольный фрагменты. Блеомициновые антибиотики, обладающие противоопухолевой активностью, представляют собой сложные аминогликозидные структуры, содержащие тиазольные фрагменты. Люциферин (42) светлячков — производное бензотиазола, обладающее биолюминисцентными свойствами, обусловленными фотоокислением по асимметрическому центру (обзор см. [73]). Некоторые полусинтетические β-лактамы содержат фрагменты 2-аминотиазола в боковой цепи, например цефотаксим (43).



2,5-Диарилоксазолы, обладающие сильной флуоресценцией, нашли промышленное применение в качестве растворителей в жидких скинтилляторах и оптических отбеливателях. 5(4)Н-Оксазолонны 44, обычно называемые азлактонами, представляют собой ангидриды N-ациламинокислот.



Эти циклические системы можно рассматривать как ароматические, хотя величины длин связей, представленные в гл. 2 на

рис. 2.12, показывают, что связи в молекуле оксазола более локализованы, чем в молекуле триазола. Существует много общего в свойствах двух серий соединений: имидазол — оксазол — триазол и пиррол — фуран — тиофен, где кислородсодержащие гетероциклы менее ароматичны и проявляют больший диеновый характер. Так, активированные (электроноизбыточные) оксазолы вступают в реакцию Дильса — Альдера с электронодефицитными диенофилами, тогда как для соответствующих триазолов такие реакции достаточно редки. Тем не менее, более низкую ароматичность циклической системы оксазола не следует рассматривать как эквивалент неустойчивости (некоторые диарилноксазолы необычайно устойчивы к нагреванию и не разлагаются даже при температуре 400 °С).

8.5.2. СИНТЕЗ КОЛЬЦА

Некоторые основные методы синтеза циклических систем оксазола и триазола аналогичны таковым для фуранов и тиофенов. Например, в качестве распространенного метода получения оксазолов можно назвать циклодегидратацию α -ациламинокетонов (*реакция Робинсона — Габриеля*). Этот метод аналогичен синтезу фуранов дегидратацией 1,4-дикетонных. Существует множество вариантов синтеза Робинсона — Габриеля, отличия заключаются в методах построения ациламинокарбонильного интермедиата и в выборе дегидратирующего агента [65—71]. На рис. 8.16, а приведен пример получения 5-алкокси-4-метилоксазола, который используется в синтезе витамина В₆ (разд. 8.5.3). Некоторые триазолы (включая незамещенный) получают аналогичным способом реакцией α -ациламинокетонов с пентасульфидом фосфора; пример приведен на рис. 8.16, б.

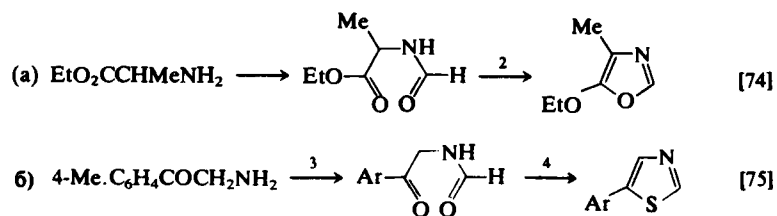


Рис. 8.16. Примеры синтезов оксазола и триазола из α -ациламинокарбонильных компонентов.

Реагенты: 1 — HCO_2COMe ; 2 — P_2O_5 ; 3 — HCO_2H ; 4 — P_2S_5 .

Другой метод синтеза кольца основан на циклизации продуктов взаимодействия α -галогенокарбонильных соединений с амидами или тиоамидами. Этим наиболее распространенным методом получения триазолов мы обязаны Ганчу. Реакцию проводят не только с тиоамидами, но также и с тиомочевинами, тиосемикарбазидами и другими соединениями, содержащими структурный фрагмент $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$. Родственные синтезы триазолов были приведены в гл. 4, табл. 4.6. В процессе реакции происходит нуклеофильная атака атомом серы по галогенозамещенному атому углерода; образующийся в результате ациклический интермедиат в некоторых случаях удалось выделить. Образование такого интермедиата показано на рис. 8.17, а на примере синтеза 2,4-дифенилтриазола по методу Ганча. Для получения триазолов реакцию обычно проводят в этаноле или подобном растворителе. 2,4-Дизамещенные оксазолы могут быть получены аналогичным способом из α -галогенокетонных и амидов, но этот процесс требует более высоких температур, а выходы довольно посредственные. Реакция α -галогенокетонных с формамидом (синтез Бредерека) была уже упомянута в разд. 8.2 как метод получения имидазолов, но в присутствии кислоты интермедиаты могут циклизироваться в оксазолы, как показано на рис. 8.17, б.

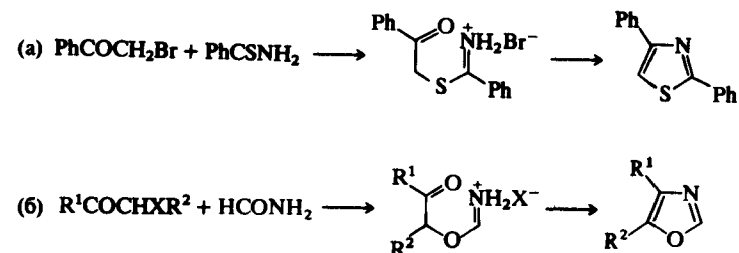


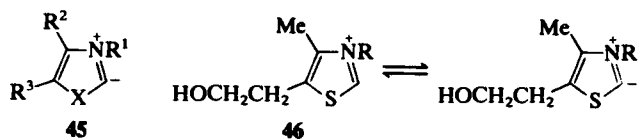
Рис. 8.17. Получение триазолов и оксазолов из α -галогенокетонных.

Существуют некоторые другие удобные методы синтеза оксазолов и триазолов. Оксазолы и триазолы, не замещенные по положению 2, можно получать циклизацией нзонитрилов (см. гл. 4, табл. 4.8). Оксазолы также образуются при 1,5-диполярной циклизации ацилированных нитриллидов (см. гл. 4, табл. 4.11). Бензоксазолы и бензотриазолы чаще всего получают взаимодействием 2-аминнофенолов или 2-аминотиофенолов с хлороангидридами кислот и другими подобными ацилирующими агентами.

8.5.3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

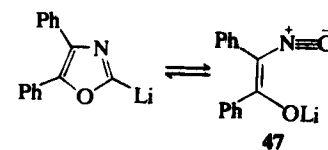
Оксазол представляет собой очень слабое основание (табл. 8.1), а его соли неустойчивы (например, пикрат быстро разлагается на воздухе). Соли N-алкилоксазолия можно получить из некоторых замещенных оксазолов. Атом азота тиазолов можно кватернизовать рядом алкилирующих агентов. Эти соли легко подвергаются дейтеробмену по положению 2, при этом процесс идет через промежуточное образование илидов 45. Подобные превращения имидазолов были упомянуты в разд. 8.2.

В то время как в солях оксазолия обмен происходит достаточно быстро, илиды тиазолия более стабильны, по-видимому, из-за большей способности атома серы стабилизировать соседний карбанион. Очевидно, илид такого типа образуется из тиамина 41 и участвует в биохимических превращениях витамина [76]. Кроме того, соли общей формулы 46, полученные из синтезируемого в промышленности тиазола, широко используются в качестве катализаторов в таких реакциях, как бензоиновая конденсация [77, 78] и присоединение альдегидов к активированным двойным связям [79]. Илиды тиазолия играют в этих каталитических процессах такую же роль, как более широко известный цианид-ион: они инициируют реакцию за счет нуклеофильной атаки по карбонильной группе альдегида.

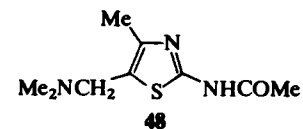


Нейтральные оксазолы и тиазолы депротонируются сильными основаниями также преимущественно по положению 2; например, тиазол образует магнийорганическое соединение при взаимодействии с этилмагнийбромидом и литируется по положению 2 фениллитием при -60°C . Металлированные тиазолы вступают в реакции с альдегидами, диоксидом углерода и другими электрофилами обычным образом [72]. 4,5-Дифенилоксазол литируется по положению 2, но это соединение термически не устойчиво и раскрывает цикл с образованием изонитрила 47 [80]; в этом обзоре рассматриваются литирование, циклоприсоединение и другие реакции оксазолов). Метильные заместители в положении 2 оксазолов и тиазолов, активированные связями $\text{C}=\text{N}$ циклической системы, обладают значительной NH -кислотностью и могут быть депротонированы с по-

мощью алкиллитиевых реагентов и других сильных оснований (рис. 8.1, б).



Электрофилы атакуют молекулы оксазола и тиазола в первую очередь по положению 5, а затем по положению 4. Оксазолы часто не вступают в реакцию с электрофилами, если не содержат электронодонорных заместителей. В качестве наиболее распространенных реакций электрофильного замещения в ряду оксазолов можно назвать бромирование и меркурирование [ацетатом ртути(II)]. Для оксазолов характерны не только реакции замещения; например, при взаимодействии 4,5-диметил-2-фенилоксазола с хлором образуются продукты присоединения (по положениям 4 и 5), а фенилоксазолы нитруются в бензольное кольцо, а не в гетероцикл. 2,5-Дизамещенные оксазолы реагируют с бромом в метаноле с образованием 2,5-диметокси-2,5-дигидропроизводных, точно таким же образом, как фураны (см. гл. 6, разд. 6.3.3), что подтверждает относительно слабый ароматический характер этой циклической системы. Аналогично, для тиазолов необходимо наличие электронодонорных заместителей для ускорения реакций электрофильного замещения, и в этом случае атака преимущественно идет по положению 5. В качестве примера приведем реакцию Манниха 2-ацетида-4-метилтиазола, в результате которой образуется алкилированный тиазол 48 [81].



Оксазолы и тиазолы, имеющие в положении 2 хорошие уходящие группы, легко реагируют с нуклеофилами с образованием продуктов замещения, как показано на рис. 8.1, а. Примеры реакций замещения галогенов и нитрит-иона в положении 2 приведены на рис. 8.18. 2-Хлоротиазол примерно в 100 раз более реакционноспособен, чем 2-хлоропиридин в реакциях нуклеофильного замещения, а 2-хлоробензотиазол — еще более активен. Более удивительно то,

что 4- и 5-галогенотиазолы также могут вступать в реакции нуклеофильного замещения, хотя относительные скорости реакций галогенотиазолов с различными нуклеофилами сильно различаются [82]. Известен пример нуклеофильного аминирования тиазолов (рис. 8.18). Процесс, очевидно, идет аналогично реакции Чичибаби-на для пиридинов, которая обсуждалась в гл. 5, разд. 5.2.7.

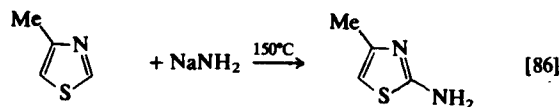
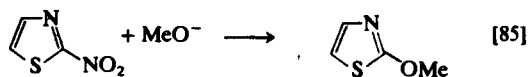
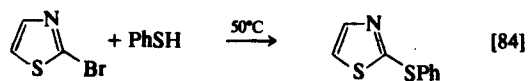
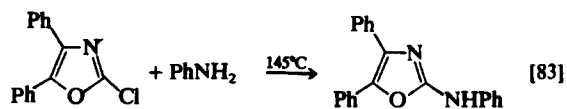


Рис. 8.18. Примеры нуклеофильного замещения в оксазолах и тиазолах.

Одна из наиболее важных реакций оксазолов — реакция Дильса — Альдера (обзоры см. [65—71, 87]). В циклической системе оксазола положения 2 и 5 менее нуклеофильны, чем в молекуле фурана, и, следовательно, для облегчения реакции с диенофилами необходимо присутствие электронодонорных заместителей (обычно этоксигрупп). Импульсом к изучению реакции послужило то, что вместе с синтезом оксазола, показанным на рис. 8.16, а, это давало возможность получать пиридоксин (витамин В₆, 49). Существует несколько вариантов реакции, но ключевой стадией служит циклоприсоединение активированного олефинового диенофила к оксазолу. Пример, в котором в качестве диенофила использовали диэтиловый эфир малеиновой кислоты, приведен на рис. 8.19 [74]. Аналогичная реакция 5-этокси-4-метилтиазола также приводит к образованию пиридоксина, хотя стадия циклоприсоединения требует более высокой температуры (200 °С) [88] (внутримолекулярное циклоприсоединение тиазола также наблюдается, но оно требует очень высокой температуры [89]).

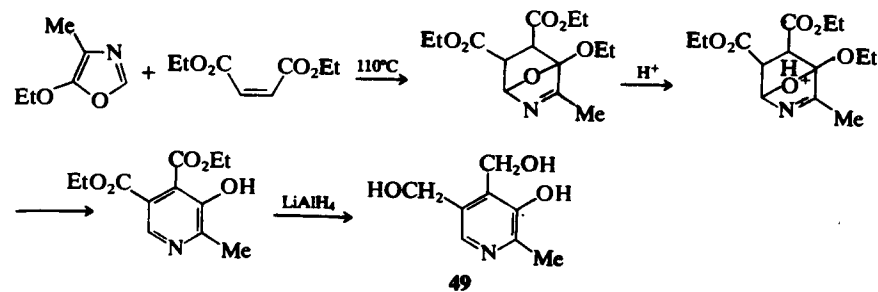


Рис. 8.19. Синтез пиридоксина по реакции Дильса — Альдера.

Катализируемое кислотами или основаниями раскрытие эфирного мостика в первичных циклоаддуктах дает возможность получать пиридины. Незамещенный оксазол реагирует при нагревании с акрилонитрилом и подобными диенофилами с образованием соответствующих пиридинов с посредственными выходами (рис. 8.20, а). С ацетиленовыми диенофилами реакция принимает другое направление: за присоединением обычно следует реакция ретроприсоединения с отщеплением нитрила и образованием фуранов. Примеры приведены на рис. 8.20, б и в. Ни в одном из этих случаев не удалось выделить первичный циклоаддукт.

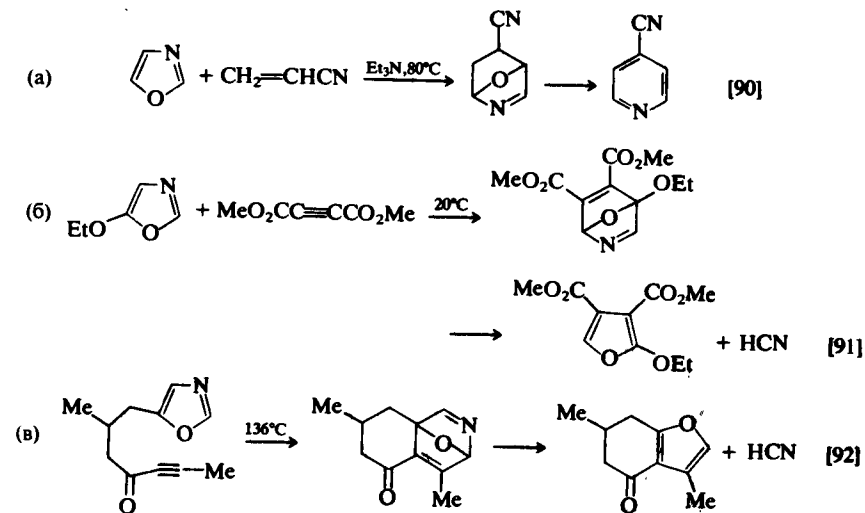
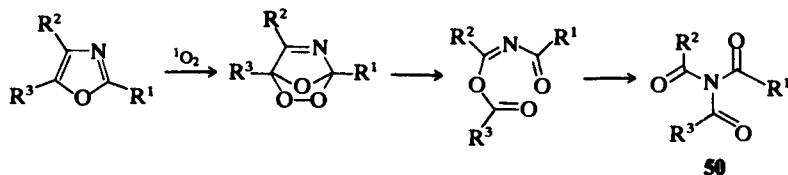


Рис. 8.20. Оксазолы в качестве диенов.

Аналогично протекает процесс фотоокисления оксазолов, который включает присоединение синглетного кислорода по положениям 2 и 5. Способ разложения нестабильных эндопероксидов зависит от природы растворителя, но триамиды **50** могут быть выделены из реакции с тризамещенными оксазолами (обзор см. [93]). Эта реакция находит применение в синтетической практике (обзор см. [94]). Тризамещенные тиазолы реагируют с синглетным кислородом аналогичным образом [93].



И оксазолы, и тиазолы могут подвергаться перегруппировкам под действием света также, как тиофен (см. гл. 6, рис. 6.22) [48]. Процесс фотоизомеризации 4-метил-2-фенилоксазола идет, по-видимому, и по механизму сужения — расширения цикла, и по электроциклическому механизму, как показано на рис. 8.21. Азирин, который образуется в ходе перегруппировки, протекающей по механизму сужения — расширения цикла, может быть выделен [95].

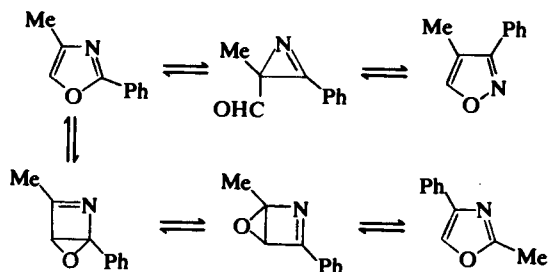


Рис. 8.21. Фотоперегруппировка 4-метил-2-фенилоксазола.

Некоторые 4-ацилоксазолы при нагревании до 90—120 °С перегруппировываются в изомерные оксазолы, в которых ацильная группа, первоначально находящаяся в положении 4, становится частью циклической системы. Эта реакция, известная под названием *перегруппировки Корнфорта*, по-видимому, идет через образование 1,5-диполярного интермедиата (рис. 8.22) [65—71]. Стадия замыкания цикла, таким образом, представляет собой пример процесса 1,5-диполярной циклизации, обсужденный в гл. 4, разд. 4.2.8.

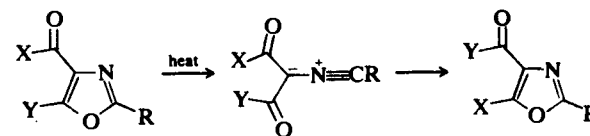


Рис. 8.22. Перегруппировка Корнфорта (X=H, Cl, NR₂; Y=Cl, OR, O⁻).

Гетероциклы этой группы (в частности 4,5-дигидрооксазолы, обзор см. [96]) используются в качестве реагентов в органическом синтезе, поскольку положение 2 этой циклической системы представляет собой защищенную или скрытую карбонильную группу. Например, карбоновые кислоты легко превращаются в дигидрооксазолы реакцией с 2-амино-2-метилпропанолом-1; α-атом углерода заместителя в положении 2 может быть легко депротонирован и замещен, а последующее раскрытие цикла приводит к карбонильному соединению (рис. 8.23, а). Подобное использование бензотиазольной циклической системы в качестве защищенного альдегида представлено на рис. 8.23, б.

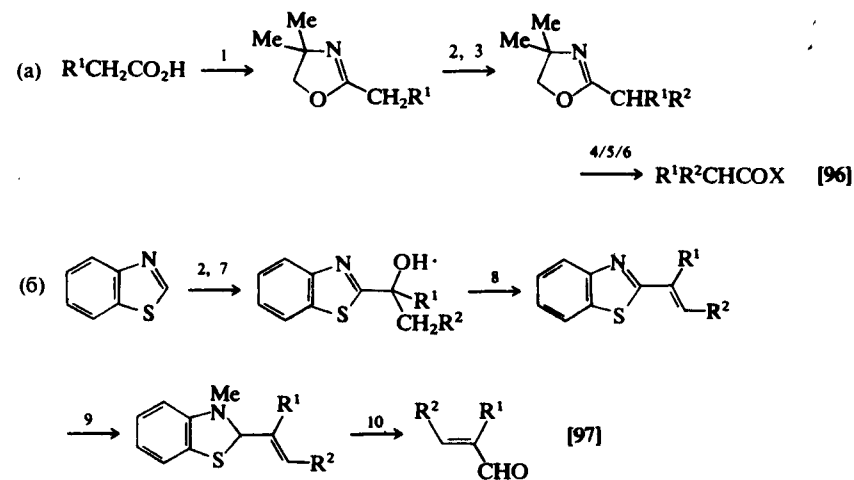


Рис. 8.23. Дигидрооксазолы и бензотиазолы в качестве скрытых карбонильных соединений.

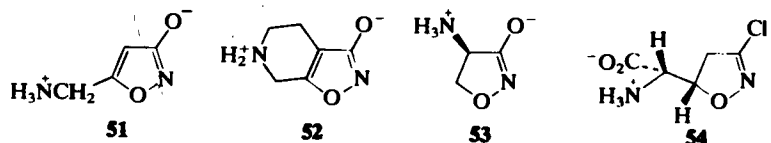
Реагенты: 1 — H₂NMe₂CH₂OH; 2 — BuLi; 3 — R²I; 4 (для X=OH)—H₂O; 5 (для X=OEt)—H⁺, EtOH; 6 (для X=H)—MeI (алкилирование по атому азота), затем NaBH₄ с последующим гидролизом; 7 — R¹COCH₂R²; 8 — P₂O₅, MeSO₂H; 9 — MeOSO₂F, затем NaBH₄; 10 — AgNO₃, водн. MeCN.

8.6. ИЗОКСАЗОЛЫ (обзоры см. [98—100]), ИЗОТИАЗОЛЫ (обзор см. [101]) И ИХ БЕНЗОПРОИЗВОДНЫЕ (обзор см. [102, 103])

8.6.1. ВВЕДЕНИЕ

Изоксазол и изотиазол представляют собой подвижные жидкости (т. кип. 95 и 113 °С соответственно) с пиридиноподобным запахом. Изучение химии изоксазола берет свое начало в прошлом веке, тогда как первые упоминания о моноциклических изотиазолах датированы только 1950-ми годами. В то время когда циклическая система изотиазола еще практически была неизвестна, Р.Б.Вудвард задумал и провел замечательный синтез алкалоида колхицина; на первой стадии процесса был получен изотиазол, который затем использовался в качестве матрицы, на которой строился углеродный скелет [104].

Существует несколько природных изоксазолов, обладающих ценными фармакологическими свойствами. Мусцимол (51), выделенный из гриба *Amanita muscaria* (мухомора), обладает сильным психотропным действием. Мусцимол оказывает влияние на нервные клетки мозга, которые используют γ -аминомасляную кислоту (ГАМК) в качестве нейротрансмиттера (обзор см. [105]). Структура этого соединения была взята за основу при создании ряда синтетических изоксазолов, таких, как соединение 52, в качестве потенциальных болеутоляющих средств. Циклосерин (53) и изоксазолин (54) представляют собой соответственно противотуберкулезный и противоопухолевый природные антибиотики [106]. Некоторые промышленные полусинтетические пенициллины (оксациллин, клоксациллин и диклоксациллин) содержат изоксазольный фрагмент в боковых цепях. 4-Гидроксиизоксазол, ингибирующий прорастание семян, также встречается в природе [107].



Существует два типа конденсированных изоксазолов и изотиазолов общей формулы 55, имеющие систематические названия 1,2-бензизоксазол ($X=O$) и 1,2-бензизотиазол ($X=S$), приведенные в Chemical Abstracts. Соединения 56 следует называть 2,1-

бензизоксазол и 2,1-бензизотиазол, хотя более старое название «антранил» до сих пор встречается в литературе для соединения 56 ($X=O$).

Моноциклические системы и их конденсированные аналоги можно рассматривать как ароматические, но все эти соединения содержат слабую связь $N-X$, которая служит потенциальным местом раскрытия цикла. Изоксазолы находят широкое применение в органическом синтезе, так как их циклическая система достаточно устойчива, что позволяет проводить реакции замещения и модифицировать функциональные группы, а в случае необходимости можно легко раскрыть цикл восстановлением или другими способами. Длины связей в молекуле изоксазола приведены в гл. 2, на рис. 2.12.



8.6.2. СИНТЕЗ КОЛЬЦА

Существует два наиболее широко применяемых общих метода построения циклической системы изоксазола: 1) взаимодействие гидросиламина с трехуглеродным компонентом, таким, как 1,3-дикетоны или α , β -ненасыщенные кетоны, и 2) циклоприсоединение нитрилоксида к алкенам или алкинам. Второй из этих двух методов обсуждался в гл. 4, разд. 4.3.2; он дает возможность получать самые разнообразные изоксазолы варьированием заместителей обоих реагентов. Реакции циклоприсоединения нитронов также приводят к образованию циклической системы изоксазола, но с более низкой степенью окисления. Примеры таких реакций приведены в гл. 4, табл. 4.16 и 4.17. Взаимодействие гидросиламина с 1,3-дикетонами, упомянутое в гл. 4, табл. 4.4, служит хорошим методом получения 3,5-дизамещенных изоксазолов. Существует много вариантов проведения этой реакции, что дает возможность синтеза различных изомеров. Например, эфир енола 57 и подобные ему соединения реагируют с гидросиламином с образованием 4,5-дизамещенных оксазолов (рис. 8.24, а). Также можно использовать ацетиленовые карбонильные соединения (см. гл. 4, табл. 4.7). В этих реакциях, если соединения содержат активные карбонильные группы, как, например, альдегидную, первоначально образуется оксим, но

в других случаях структура образующегося изоксазола свидетельствует о сопряженном присоединении гидроксиламина по тройной связи.

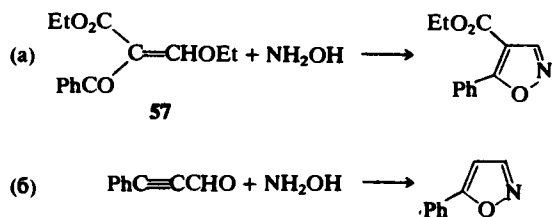
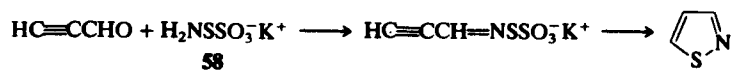


Рис. 8.24. Получение изоксазолов реакциями замыкания цикла.

Общие методы получения изоксазолов не могут быть с легкостью применены для синтеза изотиазолов. «Тиогидроксиламин» не доступен, но ближайший эквивалент — тиогидроксиламино-S-сульфонат калия (58) — реагирует по карбонильной группе пропаргилового альдегида с образованием защищенного тиооксимного интермедиата, который может циклизоваться в изотиазол в присутствии бикарбоната натрия [101].



Метод получения изотиазолов 1,3-диполярным циклоприсоединением нитрилсульфидов аналогичен пути от нитрилоксида к изоксазолам, но эти реакции более ограничены числом заместителей, которые можно было бы ввести в образующуюся молекулу (обзор см. [108]).

Наиболее известные методы получения изотиазолов основаны на циклизациях, в которых образуется связь N—S. Нуклеофил может атаковать атом серы, если последний соединен с хорошо уходящей группой. Существует несколько вариантов этого метода [101], два из которых проиллюстрированы на рис. 8.25, а и б. Изотиазолы также могут быть получены из соответствующих изоксазолов восстановительным раскрытием цикла с последующим превращением в тиоамид и окислительной циклизацией (рис. 8.25, в).

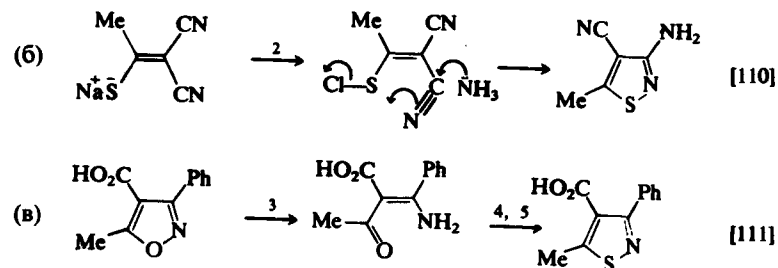
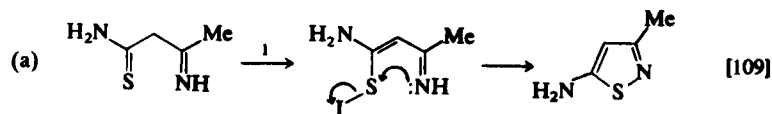


Рис. 8.25. Синтез изотиазолов образованием связи N—S.
Реагенты: 1 — иод; 2 — NH_4Cl ; 3 — H_2/Ni ; 4 — P_2O_5 ; 5 — хлорантл.

Некоторые общие методы, используемые для получения конденсированных систем, приведены на рис. 8.26. Очевидно, что методы синтеза бензизотиазолов родственны способам получения моноциклических систем, в которых связь N—S образуется при окислении. В процессе разработки общего метода (рис. 8.26, б), приведенного для 2,1-бензизоксазолов, было установлено, что кольцевой атом кислорода образуется из нитро-, а не из карбонильной группы.

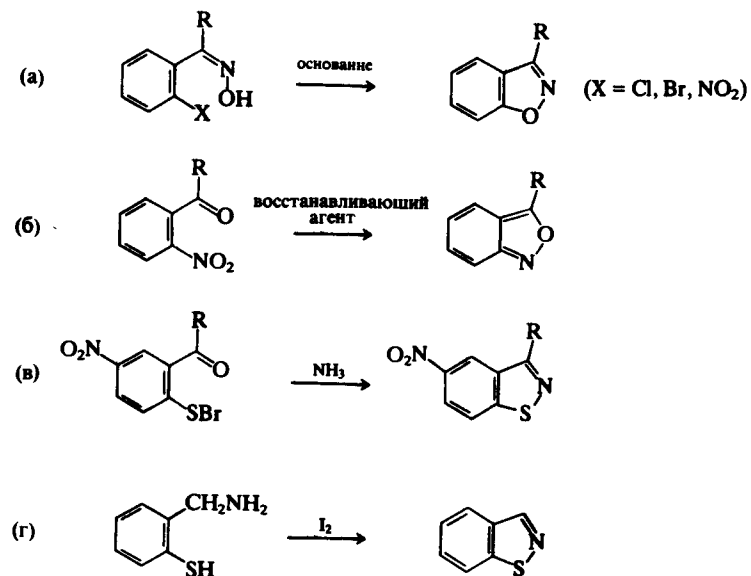


Рис. 8.26. Методы получения бензизоксазолов и бензизотиазолов.

Еще одним способом синтеза 2,1-бензизоксазолов может служить термолит 2-азидоарилкетонов. Эта реакция — пример более общего синтеза гетероциклов, в котором арилазиды, имеющие *орто*-заместитель, циклизуются с выделением азота [112]; такой метод используется и для получения 2,1-бензизотиазолов из 2-азидотиокетонов [113]. Установлено, что заместитель, находящийся по соседству с азидной группой, может ускорять процесс разложения азида, но только при наличии π -сопряжения. Наиболее вероятным объяснением этого может служить то, что образуется переходное состояние, в котором нуклеофильная атака идет по атому азота в плоскости молекулы, в то время как ароматический характер образующегося гетероциклического соединения определяется перекрытием π -орбиталей, перпендикулярных плоскости (рис. 8.27). Эта реакция родственна перегруппировке изоксазолов Боултона — Катрицкого, которая будет обсуждаться в разд. 8.6.3.

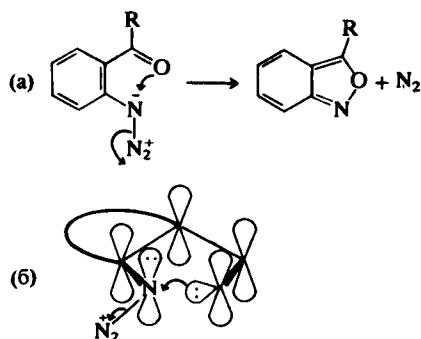


Рис. 8.27. Образование 2,1-бензизоксазолов из 2-азидоарилкетонов (а) и обобщенное переходное состояние этих реакций (б).

8.6.3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Легкость раскрытия связи N—O в изоксазолах широко используется в синтетической химии. Наиболее распространенными методами раскрытия этой связи можно назвать следующие: 1) каталитическое восстановление с образованием винилогов амидов (рис. 8.28, а), 2) восстановление металлами в аммиаке в присутствии спирта с образованием β -аминокетонов и енонов (рис. 8.28, б) и 3) раскрытие 3-изоксазолил-анионов, приводящее к α -цианокетонам (рис. 8.28, в).

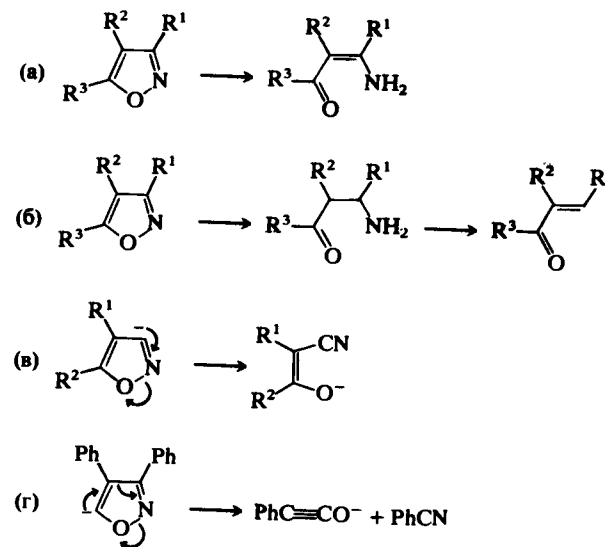


Рис. 8.28. Расщепление изоксазольного ядра.

Известна аналогичная фрагментация 5-изоксазолил-аниона (рис. 8.28, в) [114]. Каталитическое восстановительное раскрытие изоксазолов находит очень широкое применение, в том числе в синтезе витамина B₁₂ и других корринов [115]. Для этого синтезируют изоксазолы с подходящими функциональными заместителями в боковых цепях и восстановлением получают соединения, необходимые для превращения в пиррольные структурные фрагменты. Последовательность стадий синтеза приведена на рис. 8.29.

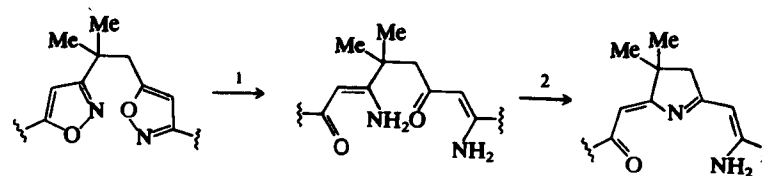


Рис. 8.29. Восстановительное раскрытие изоксазолов в синтезе коррина.
Реагенты: 1 — H₂/Ni; 2 — Et₃N.

Анионное раскрытие, показанное на рис. 8.28, в, может быть проведено несколькими способами. 3-Незамещенные изоксазолы легко депротонируются по положению 3 даже гидроксид-ионами. Изоксазол-3-карбоновые кислоты разлагаются при нагревании по такому же механизму, а 3-ацилизоксазолы дезацилируются и раскрываются под действием нуклеофилов. Особенно легко происхо-

дит раскрытие 3-незамещенных солей изоксазолия при взаимодействии с основаниями (рис. 8.30, а). Соли изоксазолия используют в качестве реагентов в пептидном синтезе. Подобные реакции с раскрытием цикла наблюдаются и для бензизоксазолов; пример приведен на рис. 8.30, б.

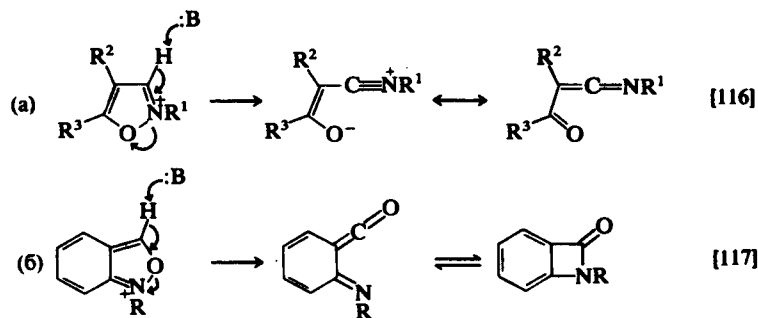


Рис. 8.30. Анионное раскрытие циклов солей изоксазолия.

Изотиазолы депротонируются по положению 5, но 5-литийизотиазолы достаточно стабильны, чтобы реагировать с электрофилами как обычно с образованием продуктов замещения. Если положение 5 занято, то получается 3-азотиазолильный анион, цикл которого раскрывается по тому же типу, что и анион изоксазолия. При гидрогенолизе изотиазолов на Ni-Ренея происходит восстановительное отщепление атома серы. И изоксазолы, и изотиазолы могут вступать в реакции электрофильного замещения, причем преимущественно по положению 4. Оба типа циклических систем могут подвергаться фотоизомеризации и фоторасщеплению так же, как было описано ранее [48] (см. рис. 8.21).

Алкильные группы в положениях 3 и 5 слабо активированы и депротонируются лишь под действием сильных оснований. Эту реакцию особенно широко используют в ряду изоксазолов, так как в метильные группы в положениях 3 и 5 можно ввести заместители прежде, чем кольцо будет раскрыто под действием восстановителей (обзор см. [118]).

Изоксазолы и другие пятичленные гетероароматические соединения, содержащие связь N—O, подвергаются термической или катализируемой основаниями перегруппировкам (иногда называемым перегруппировкой Боултона — Катрицкого), которая продемонстрирована в общем виде на рис. 8.31 (обзор см. [119]). Реакция обратима только в случае, если W=O. Этот механизм, вероятно, род-

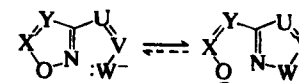
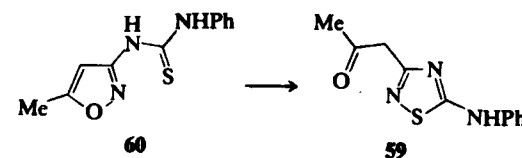


Рис. 8.31. Перегруппировка изоксазолов и родственных гетероциклов.

ственен азидному замещению, приведенному на рис. 8.27; в обоих случаях нуклеофильному замещению по атому азота в плоскости кольца способствует создание ароматической π -системы, ортогональной плоскости. Эта реакция служит хорошим методом получения других пятичленных гетероциклов на основе изоксазолов или 2,1-бензизоксазолов. В качестве примера можно привести синтез производного 1,2,4-тиадиазола 59 из изоксазола 60: реакцию проводят при нагревании или при действии основания при комнатной температуре [120].



8.7. ОКСАДИАЗОЛЫ, ТИАДИАЗОЛЫ И РОДСТВЕННЫЕ СИСТЕМЫ

8.7.1. ВВЕДЕНИЕ

Существует четыре изомерных типа оксадиазола и тиадиазола, как это показано на рис. 8.32.

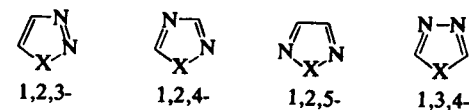
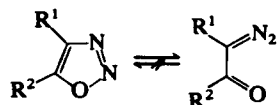


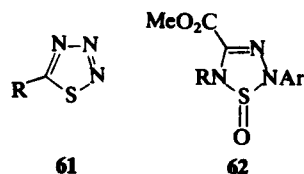
Рис. 8.32. Изомерные оксадиазолы и тиадиазолы.

Известны примеры всех этих циклических систем, хотя система 1,2,3-оксадиазола встречается только в виде мезоионных структур (разд. 8.8). Потенциальные 1,2,3-оксадиазолы существуют исключительно в открытой диазокетонной таутомерной форме. Однако для 1,2,3-тиадиазолов предпочтителен циклический таутомер. Известны

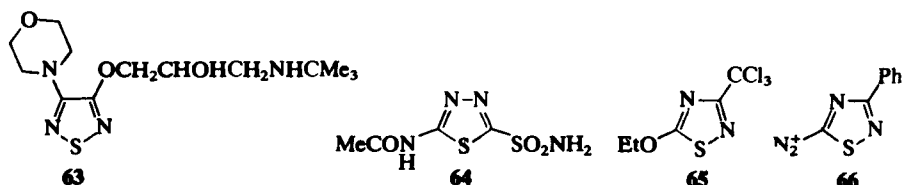
также конденсированные аналоги 1,2,3-тиадиазола и его 1,2,5-изомеры. 1,2,5-Оксадиазол часто упоминается в литературе под своим тривиальным названием фуразан, а его известное производное — 1,2,5-оксадиазол-2-оксид — под названием фуроксан. Опу-



ликованы обзоры по химии 1,2,4- [121], 1,2,5- [122, 123] и 1,3,4-оксадиазолов [124], а также 1,2,3- [125], 1,2,4- [126], 1,2,5- [127, 128] и 1,3,4-тиадиазолов [129]. Известны некоторые производные системы 1,2,3,4-тиатриазола **61** [130]. Система 1,2,3,5-тиатриазола существует только в виде неароматических производных **62** [131].



Синтезировано множество биологически активных производных этих гетероциклов, некоторые выпускаются промышленностью в качестве лекарственных препаратов и пестицидов. 1,2,5-Тиадиазол (тимол, **63**) применяется в виде соли малеиновой кислоты в глазных каплях для лечения глаукомы; кроме того, он используется для купирования сердечных приступов. Сульфонамидное производное ацетазоламида (**64**) обладает мочегонным действием. Терразол (**65**) и другие 1,2,4-тиадиазолы применяют в качестве системных почвенных фунгицидов. Некоторые тиадиазолилдиазониевые соли используют в реакциях сочетания для получения азокрасителей; особенно важны азокрасители, полученные сочетанием с диазониевым катионом **66**.



8.7.2. СИНТЕЗ КОЛЬЦА

Производные этих циклических систем обычно легче всего получать циклизацией, хотя некоторые соединения можно также синтезировать с помощью 1,3-диполярного циклоприсоединения (например, 1,2,4-оксадиазолы можно получать из нитрилоксидов и нитрилов, а 1,2,3-тиадиазолы — из диазоалканов и изотиоцианатов). Некоторые общие методы построения циклов оксадиазолов и тиадиазолов приведены на рис. 8.33.

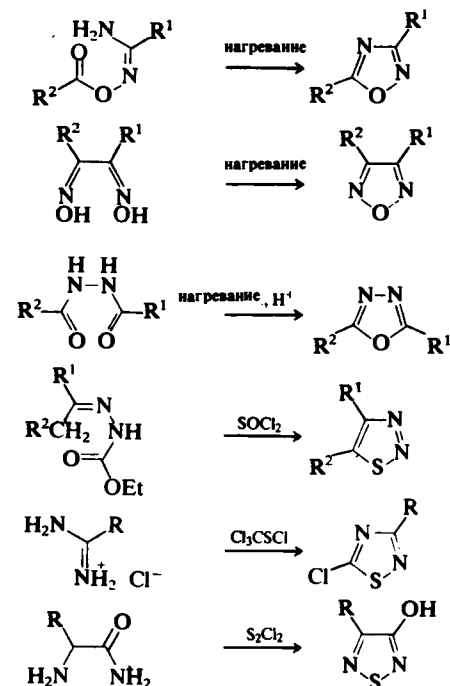


Рис. 8.33. Некоторые общие методы циклизации для получения оксадиазолов и тиадиазолов.

8.7.3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Повышенное число атомов азота в этих циклических системах оказывает значительное влияние на их свойства. Оксадиазолы и тиадиазолы не обладают типичными свойствами электроноизбыточных циклических систем пиррола, фурана и тиофена. Реакции электрофильного замещения по атому углерода исключительно редки,

а нуклеофильное замещение обычно, особенно для тиадиазолов. Реакции, приведенные на рис. 8.1, проходят очень легко для этих гетероциклов, особенно если оба атома азота могут участвовать в стабилизации интермедиатов. В качестве примера можно привести повышенную реакционную способность 5-хлоро-3-фенил-1,2,4-тиадиазола по отношению к нуклеофилам: это соединение реагирует с нуклеофилами быстрее, чем многие активированные шестичленные гетероароматические соединения, такие, как 2-хлоропиридин и 2-хлоро-4,6-диметилпиримидин. Причина такой реакционной способности обусловлена стабилизацией в тетраэдрическом интермедиате, как показано на рис. 8.34; индуктивный эффект атома серы также, несомненно, вносит свой вклад в стабилизацию.

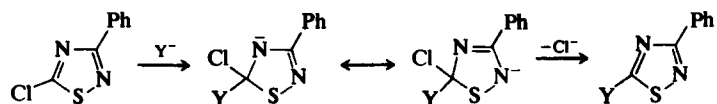
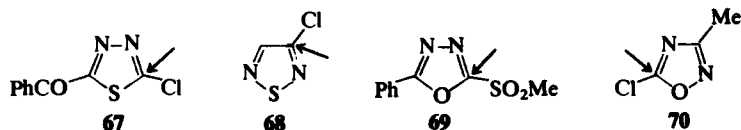
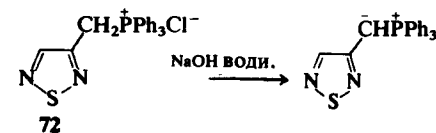
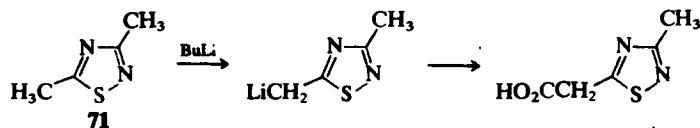


Рис. 8.34. Нуклеофильное замещение атома хлора в 5-хлоро-3-фенил-1,2,4-тиадиазоле [132].

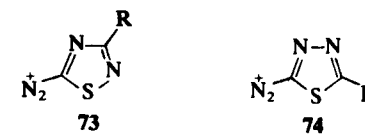
Активирующее влияние гетероатомов селективно: атом хлора в положении 3 в 3,5-дихлоро-1,2,4-тиадиазоле заместить гораздо труднее, чем в положении 5. Другие гетероциклы этой группы, которые вступают в реакции нуклеофильного замещения, приведены под номерами 67—70.



Способность циклических систем к стабилизации аниона проявляется также в повышенной кислотности протонов алкильных заместителей. Метильная группа в положении 5 3,5-диметил-1,2,4-тиадиазола (71) селективно металлируется и карбоксилируется [133]. Фосфониевая соль 72 депротонируется под действием водных оснований на холоду с образованием стабилизированного илзда [134].



Электроноакцепторную природу таких циклических систем можно проиллюстрировать на примере свойств диазониевых солей типа 73 и 74 [126, 129]. Эти соединения, которые могут быть получены диазотированием аминотиадиазолов, вступают в реакции сочетания с исключительной легкостью: например, оба типа соединений достаточно активны, чтобы реагировать с мезитилом. Электрофильность диазониевых катионов, по-видимому, увеличивается, благодаря электроноакцепторному характеру гетероциклов. Как было упомянуто в разд. 8.7.1, азокрасители, полученные из этих катионов, имеют промышленное значение, особенно красители полиамидного и полиэфирного рядов.



Депротонирование незамещенных положений этих гетероциклов обычно приводит к раскрытию цикла; примеры таких реакций приведены на рис. 8.35.

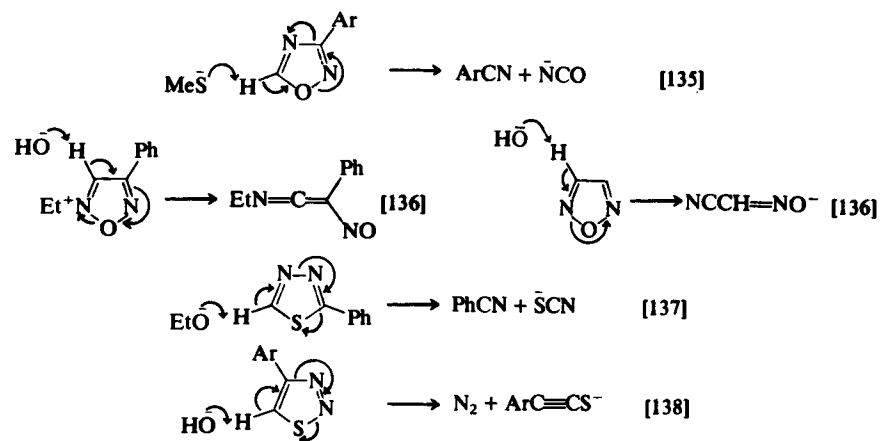
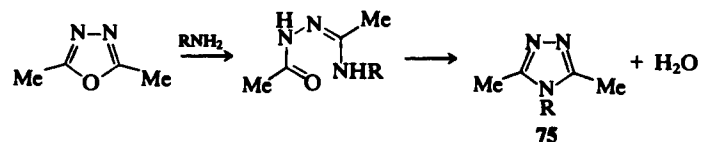
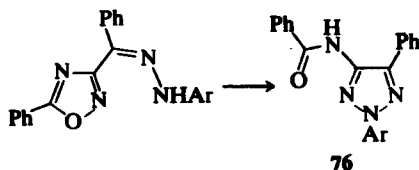


Рис. 8.35. Примеры анионного раскрытия цикла.

Другие способы раскрытия циклов, особенно оксадиазольных, достаточно обычны. Например, нуклеофилы легко атакуют 2,5-диалкил-1,3,4-оксадиазолы и они раскрываются под действием кислот и оснований, претерпевая превращения, обратные циклизации, приведенным на рис. 8.33. Многие реакции раскрытия цикла под действием нуклеофилов идут с последующей рециклизацией с образованием других гетероциклов. Например, 2,5-диметил-1,3,4-оксадиазол при нагревании с первичными аминами превращается в 4-замещенные 1,2,4-триазолы **75** [124].



Подходящим образом замещенные 1,2,4- и 1,2,5-оксадиазолы перегруппировываются обычным образом, проиллюстрированным на рис. 8.31. Например, арилгидразоны, полученные из 3-бензоил-5-фенил-1,2,4-оксадиазола, превращаются в 1,2,3-триазолы **76** при нагревании до температуры плавления.



1,2,5-Оксадиазол-2-оксиды (фуроксаны) и их бензоаналоги при нагревании изомеризуются [122, 123]. Был предложен механизм перегруппировки (рис. 8.36), хотя нитрозоолефиновые интермедиаты обнаружить не удалось. При температуре выше 200 °С фуроксаны раскрываются с образованием нитрилоксидов. Эта реакция испо-

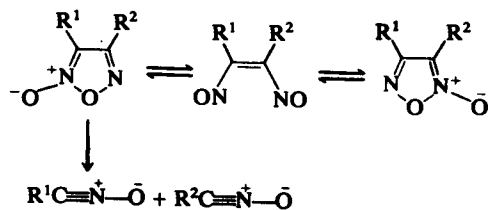
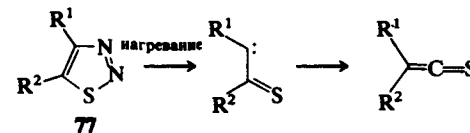


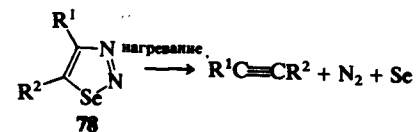
Рис. 8.36. Термические реакции 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов.

льзуется, например, для получения оксида ацетонитрила ($R^1 = R^2 = \text{Me}$) [139].

При нагревании или облучении 1,2,3-триадиазолов происходит отщепление азота и из интермедиатов, генерированных таким способом, образуется ряд соединений. Одним из наиболее важных направлений применения этой реакции служит синтез тиокетенов; они образуются с хорошими выходами при флеш-пиролизе триадиазолов **77** [140]. Выделение тириенов из реакции матричного фотолиза 1,2,3-триадиазолов было описано в гл. 2, разд. 2.3.2.

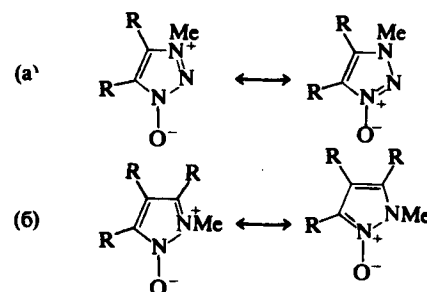


Аналогичная реакция термоллиза 1,2,3-селенодиазолов **78** также находит применение. Эти соединения, легко получаемые из кетонов, теряют атомы азота и селена при слабом нагревании и превращаются в ацетилены с хорошими выходами (обзор см. [141]).



8.8. БЕТАИНЫ И МЕЗОИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Некоторые полностью ненасыщенные пятичленные гетероциклы не могут быть изображены в виде валентносвязанной структуры без обозначения зарядов. Примеры соединений представлены на рис. 8.37. Во всех этих соединениях имеется циклическая система пя-



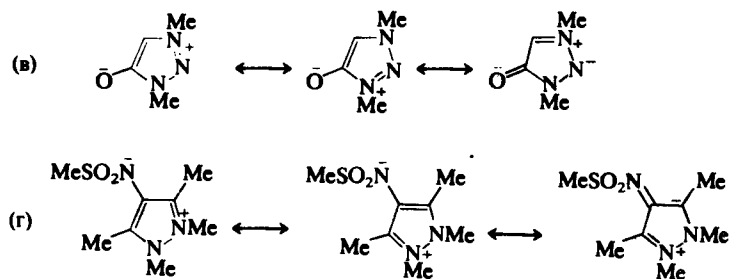


Рис. 8.37. Бетаины и мезоионные азолы.

ти р-орбиталей, содержащая 6π -электронов, а шестая экзоциклическая р-орбиталь содержит два π -электрона. Структуры могут быть разделены на две основные группы: 1) соединения (а) и (б), в которых экзоциклический атом присоединен к гетероатому циклической системы, и 2) соединения (в) и (г), где этот атом присоединен к атому углерода. Такие соединения носят название *бетаины* (их представляют в виде диполярных структур), но первую группу классифицируют как *оксиды* и *имиды*, тогда как второй группе дано общее определение *мезоионных соединений*.

8.8.1. N-ОКСИДЫ И N-ИМИДЫ

Пятичленные гетероароматические соединения редко подвергаются эффективному N-окислению и известные N-оксиды обычно получают циклизацией. Примерами служат фуроксаны (1,2,5-оксадиазол-1-оксиды), описанные в предыдущем разделе. В качестве другого примера можно привести получение бензимидазол-N-оксидов циклизацией 2-нитро- и 2-нитрозоанилиновых производных. Так, 1-метилбензимидазол-3-оксид получают восстановлением 2-нитрозо-N-метилформанилида [142]. Это соединение может выступать в качестве 1,3-диполя в реакциях циклоприсоединения с метилпропионатом и другими диполярофилами (рис. 8.38).

N-Имиды могут быть получены с помощью аналогичных циклизаций, а в некоторых случаях N-аминированием исходных гетероциклических соединений. Высокоэлектрофильный аминирующий агент O-метилтенсульфонилгидроксиламин (79) используют для аминирования некоторых азолов, а N-имиды получают из N-аминоазолевых солей депротонированием (обзор см. [143]). Примером может служить N-аминирование тиазола и превращение образующего

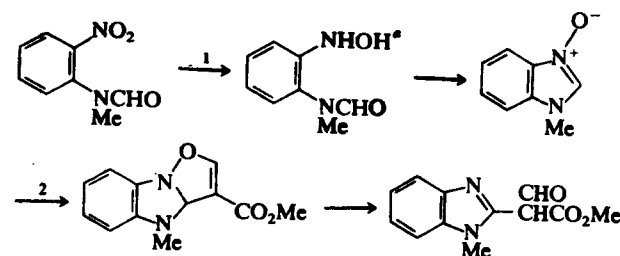
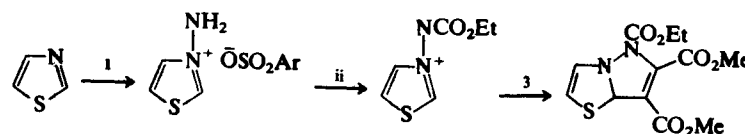
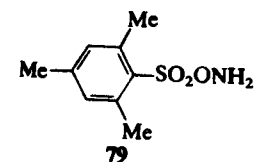


Рис. 8.38. Образование и диполярное циклоприсоединение 1-метилбензимидазол-3-оксида.

Реагенты: 1 — NaBH_4/Pd ; 2 — $\text{HC}\equiv\text{CCO}_2\text{Me}$, 20°C . * интермедиаты не выделены.

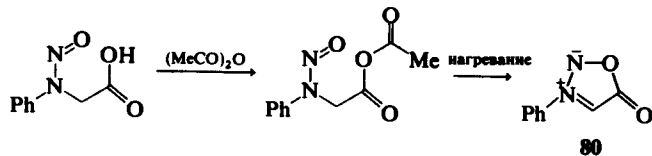
ся соединения в имид ацилированием и депротонированием (рис. 8.39). Имид обычно улавливают с помощью реакции 1,3-диполярного присоединения с ацетилендикарбонным эфиром [144].

Рис. 8.39. N-Аминирование тиазола и генерирование N-имиды тиазоля. Реагент: 1 — соединение 79; 2 — ClCO_2Et , K_2CO_3 ; 3 — $\text{MeO}_2\text{C}\equiv\text{CCO}_2\text{Me}$.

8.8.2. МЕЗОИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ (обзоры см. [145, 146])

При взаимодействии N-нитрозо-N-фенилглицина с уксусным ангидридом образуется смешанный ангидрид, который при нагревании превращается в гетероцикл 80 с выделением уксусной кислоты. Эта реакция впервые осуществлена Ирлом и Макнейем. Соединения такого типа получили тривиальные названия «сидноны» в честь Сиднейского университета, где они были открыты. Бейкер и Оллис ввели термин «мезоионные» для обозначения структуры N-фенилсиднона, который было бы неверно представлять только как ковалентную или диполярную структуру. Они также установили, что

сидноны представляют собой некую группу соединений, которые можно изобразить только в виде резонансных гибридов дипольных структур. Со времени введения этого термина в 1949 г. было синтезировано много других мезоионных соединений.



Мезоионные соединения, такие, как N-фенилсиднон и триазолиевый бетаин, приведенный на рис. 8.37, в, можно представить как циклические азометиновые имиды. Они, однако, гораздо более стабильны, чем их ациклические аналоги. Возможно, что сидноны и другие мезоионные соединения можно считать ароматическими, так как их структуры могут быть представлены как циклические системы p-орбиталей, содержащие шесть π-электронов. В случае N-фенилсиднона (80) 6π-электронная система состоит из четырех электронов фрагмента C=N—N и двух p-электронов атома кислорода. Доказательство, основанное на химической активности, неубедительно: сидноны вступают в реакции как замещения, так и присоединения. Например, 3-фенилсиднон (80) электрофильно хлорируется (хлором в уксусном ангидриде), бромруется (бромом в присутствии бикарбоната натрия), нитруется (смесью азотной и серной кислот) по положению 4. Циклическая система, однако, раскрывается при каталитическом восстановлении и гидролитически под действием соляной кислоты средней концентрации. Может также происходить окислительное раскрытие цикла при взаимодействии с дымящей азотной кислотой, перманганатом калия и другими окислителями. В ИК-спектрах частота валентных колебаний карбонильной группы большинства сиднонов проявляется в области 1770—1750 см⁻¹, что близко к значениям для других γ-лактонов, а рентгеноструктурный анализ показал, что длина экзоциклической связи C—O обычна для нормальной карбонильной группы. Следовательно, не нужно классифицировать сидноны и другие мезоионные соединения как ароматические, несмотря на наличие циклической системы p-орбиталей.

Наиболее важной общей реакцией этих мезоионных соединений можно назвать 1,3-дипольное присоединение (табл. 8.2).

Таблица 8.2. Примеры 1,3-дипольного присоединения мезоионных гетероциклов

| Мезоионные соединения | Дипольрофил | Продукт реакции ^a | Литература |
|-----------------------|---|------------------------------|------------------|
| 1. | (E)-MeO ₂ CCH=CHCO ₂ Me, 80°C | | 147 ^b |
| 2. | HC≡CH, 120–130°C | | 148 ^a |
| 3. | MeO ₂ CC≡CCO ₂ Me, 80°C | | 149 ^c |
| 4. | PhCH=CH ₂ , 140°C | | 150 ^d |
| 5. | EtO ₂ CN=NCO ₂ Et, 140°C | | 151 |

^a Приведены продукты, выделенные с высокими выходами.

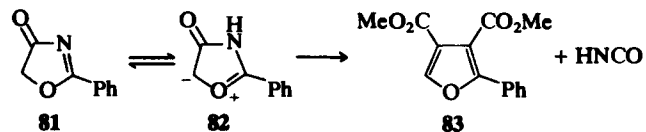
^b Ar = 4-NO₂, -C₆H₅.

^c Продукт образуется из первоначального аддукта с потерей CO₂.

^d Продукт образуется из первоначального шкеллоаддукта с отщеплением серы.

^e Продукт получается из первоначального циклоаддукта в результате элиминирования CO₂ и протонного сдвига.

Синтетические возможности этого типа реакций стали значительно шире в результате открытия возможности таутомеризации некоторых гетероциклов в мезоионные структуры, которые затем улавливаются диенофилами. Например, оксазолон 81 превращается в фуран 83 при нагревании с ацетилендикарбоновым эфиром с промежуточным образованием мезоионного таутомера 82 [152].



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В молекулах диазолов, триазолов и тетразолов существуют два типа атомов азота: один со свободной парой электронов на p -орбитали, ортогональной плоскости молекулы, а другой — со свободной парой на sp^2 -орбитали в плоскости цикла. Второй тип более основен и представляет собой более нуклеофильный центр. Все азолы имеют по крайней мере один атом азота второго типа.

2. Для ненасыщенных пятичленных гетероциклов электронодефицитность растет с увеличением числа гетероатомов. Это проявляется в следующем:

- пониженной основности;
- пониженной склонности к электрофильному замещению;
- повышенной склонности к нуклеофильному замещению, особенно по атомам углерода, связанным с хорошо уходящими группами и активированным иминным азотом в α - или γ -положениях цикла;
- повышенной кислотности алкильных заместителей у атомов углерода, активированных иминным атомом азота в α - или γ -положении.

3. Имидазол амфотерен по характеру; катион имидазолия и имидазолил-анион представляют собой симметричные делокализованные структуры. Имидазол выступает в качестве прекрасного нуклеофила, легко алкилирующегося и ацилирующегося, который может действовать как катализатор в реакциях ацилирования. Электрофильное замещение в сильноокислой среде ингибируется протонированием атома азота, но идет преимущественно по положению 4. Нуклеофильное замещение, хотя и затруднено, ориентировано главным образом по положению 2. Замещение имидазолов может так-

же происходить в результате депротонирования по положению 2 с образованием промежуточного илида имидазолия с последующей перегруппировкой.

4. В пиразоле электрофильное замещение идет по положению 4, но в некоторых случаях электрофилы сначала атакуют атом азота. В триазолах и тетразолах электрофильное замещение по углеродному атому не типично. Нуклеофильное замещение у атома углерода происходит легче, чем в диазолах; так, например, 5-хлоротетразол подвергается нуклеофильному замещению достаточно легко. 1,2,3-Триазолы и тетразолы, которые содержат группировку $-N=N-$ могут разлагаться при нагревании или под действием света с потерей азота.

5. Оксазолы имеют слабый ароматический характер и вступают в реакции присоединения и циклоприсоединения. Процесс циклоприсоединения, в котором оксазол выступает в роли диена, протекает легче при наличии в молекуле электронодонорных заместителей. В оксазолах, тиазолах и их бензоаналогах нуклеофильное замещение идет по положению 2. Депротонирование по положению 2 в солях тиазолия происходит быстро с образованием илидов тиазолия.

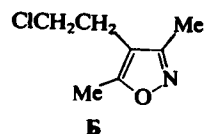
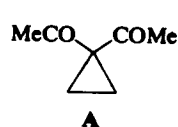
6. В изоксазолах раскрытие цикла происходит по слабой связи $N-O$, что используется в синтетических целях.

7. В некоторых оксадиазолах и триадиазолах нуклеофильное замещение происходит быстро по положениям, активированным одним или более атомами азота. В системе 1,2,4-триадиазола наиболее активно к нуклеофильной атаке положение 5. Уходящая группа легко замещается в этом положении, а CH -кислотность алкильной группы селективно повышается.

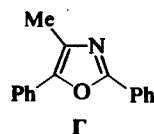
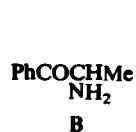
8. Мезоионные соединения представляют собой ненасыщенные пятичленные бетаины с экзоциклической анионной группой, соединенной с атомом углерода цикла. Наиболее изученные примеры таких соединений — сидноны (1,2,3-оксадиазолий-5-оксиды). Сидноны и некоторые другие мезоионные соединения участвуют в реакциях циклоприсоединения в качестве 1,3-диполей.

ЗАДАЧИ

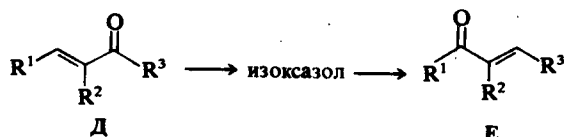
1. 1,1-Диацетилциклопропан А образует монооксим, который имеет следующие спектральные характеристики: ИК: ν_{\max} 3420 и 1610 cm^{-1} ; ПМР: δ 1,03 (4H); 1,33 (3H); 1,66 (3H); 3,90 м.д. (1H). Если добавить одну каплю концентрированной соляной кислоты в ампулу с раствором, предназначенным для регистрации спектра ПМР, образуется изоксазол Б. Объясните этот факт.



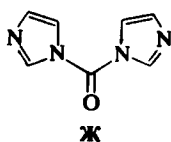
2. Аминокетон В бензоилировали бензоилхлоридом, обогащенным изотопом ^{18}O . Циклизация полученного соединения под действием концентрированной серной кислоты привела к образованию 4-метил-2,5-дифенилоксазола (Г), в котором метка ^{18}O полностью сохранилась. Изобразите последовательность реакций, приводящую к соединению Г и соответствующую этому факту.



3. Изменение положения функциональных групп в сопряженных кетонах Д и Е связано с образованием и разложением изоксазола. Предложите подходящие реагенты для каждой стадии и изобразите строение промежуточного изоксазола.

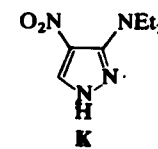
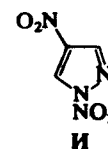


4. Общий метод превращения карбоновой кислоты в альдегид основан на взаимодействии эквимольных количеств кислоты RCO_2H и N,N -карбонилдиимидазола (Ж) с последующим восстановлением образующегося ацилимидазола З алюмогидридом лития. Объясните образование соединения З из Ж и его селективное восстановление в альдегид.

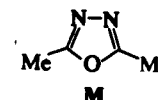
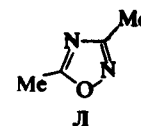


5. Объясните следующие процессы:

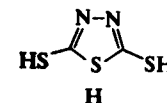
а) 1,4-динитропиразол И реагирует с диэтиламиноом с образованием замещенного соединения К, а 1,3-динитропиразол превращается в 3-нитропиразол при взаимодействии со вторичными аминами.



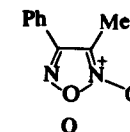
б) катализируемый основанием дейтериеобмен в диметил-1,2,4-оксадиазоле Л идет селективно по метильной группе в положении 5. Обмен по метильным группам диметил-1,3,4-оксадиазола М в тех же условиях не происходит.



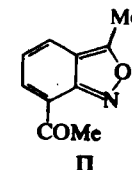
в) соединение Н проявляет свойства сильной кислоты ($pK_1 = -1,36$; $pK_2 = 7,53$).



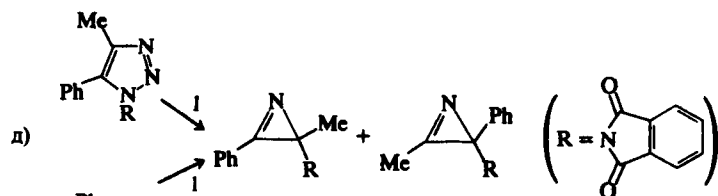
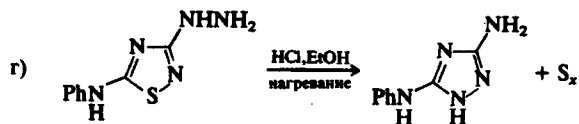
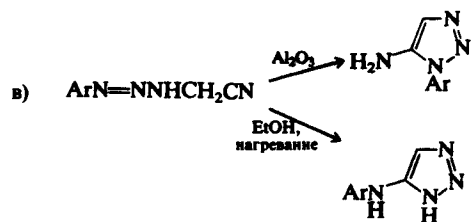
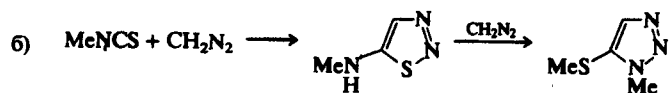
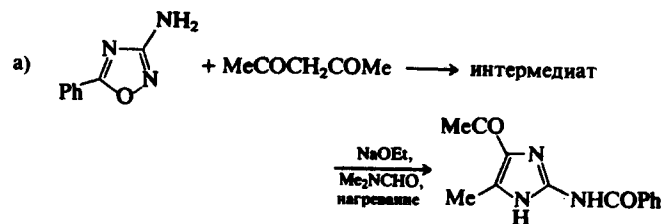
г) фуросан О под действием этиоксида натрия превращается в изомер, характеризующийся следующими спектральными данными ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3600, 2800, 1665, 1590 cm^{-1} ; ПМР: δ 5,16 (2H); 7,30–8,08 (5H, м); 11,4 м.д. (1H, шир.).



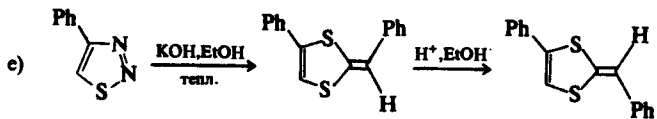
д) в спектре ПМР бензизоксазола П наблюдаются два сигнала (δ 2,78 и 2,92 м.д. в $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$), соответствующие двум метильным группам. При нагревании раствора до 160–180 °С два сигнала сливаются. Первоначальный спектр восстанавливается при охлаждении раствора.



6. Объясните каждую стадию следующих реакций:

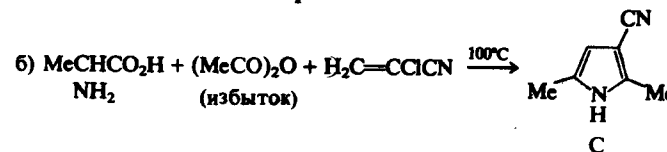
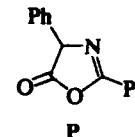


1 — флеш-фотолиз, 400–550°C

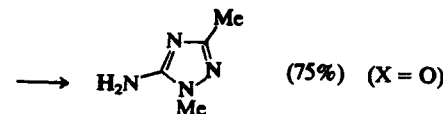
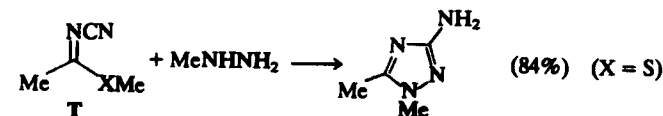


7. а) Оказолон Р представляет собой бесцветное твердое кристаллическое соединение, которое образует желтый раствор. Величина коэффициента экстинкции в значительной степени зависит от природы растворителя (CHCl₃: λ_{макс} 436, ε_{1,4}; ДМФА: λ_{макс} 434, ε₉₆₀₀). В твердом состоянии в УФ-спектре соединения частота валентных колебаний карбонильной группы составляет 1820 см⁻¹, а в ДМСО наблюдаются две полосы валентных колебаний группы C=O при 1820 и 1704 см⁻¹. Объясните эти факты.

б) Предложите механизм образования пиррола С:



8. Объясните образование представленных триазолов из цианосоединений Т и метилгидразина. Объясните причину образования различных изомеров в зависимости от природы атома Х.



ЛИТЕРАТУРА

- Grimmett M.R., in Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 4, ed. P.G.Sammes. Pergamon Press, Oxford, 1979, p. 357.
- Schofield K., Grimmett M.R., Keene B.R.T., The Azoles, Cambridge University Press, Cambridge, 1976.
- Zoltewicz J.A., Deady L.W., Adv.Heterocycl.Chem., 1978, Vol. 22, p. 71.
- Соколова М.М., Островский В.А., Колдобский Г.И., Мельников В.В., Гидаснов Б.В., ЖОрХ, 1974, т. 10, с. 1085.
- Catalan J., Abboud J.L.M., Elguero J., Adv.Heterocycl.Chem., 1987, Vol. 41, p. 187.
- Grimmett M.R., Adv.Heterocycl.Chem., 1970, Vol. 12, p. 103.

7. *Grimmett M.R.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1980, Vol. 27, p. 241.
8. *Dewar M.J.S.*, *Harget A.J.*, *Trinajstić N.*, *J.Am.Chem.Soc.*, 1969, Vol. 91, p. 6321.
9. *Ganellin C.R.*, in *Medicinal Chemistry*, ed. S.M.Roberts, B.J.Price, Acad.Press, London, 1985, p. 93.
10. Nitroimidazoles; Chemistry, Pharmacology and Clinical Applications, eds A.Breccia, B.Cavalleri, G.E.Adams, Plenum Press, New York, 1982.
11. *Boyer J.H.*, Nitrazoles, VCH, Deerfield Beach, Florida, 1986.
12. *Bredereck H.*, *Gompper R.*, *Shuh H.G.v.*, *Theiling G.*, in *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*, Vol. III, ed. W.Foerst, Acad.Press, New York, 1964, p. 241.
13. *Lipschutz B.H.*, *Morey M.C.*, *J.Org.Chem.*, 1983, Vol. 48, p. 3745.
14. *Edenhofer A.*, *Helv.Chim.Acta*, 1975, Bd. 58, S. 2192.
15. *Donald D.S.*, *Webster O.W.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1987, Vol. 41, p. 1.
16. *Casey M.*, *Moody C.J.*, *Rees C.W.*, *Young R.G.*, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, 1985, p. 741.
17. *Begtrup M.*, *Larsen P.*, *Acta Chem.Scand.*, 1990, Vol. 44, p. 1050.
18. *Begtrup M.*, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 1975, p. 334.
19. *Bastiaansen L.A.M.*, *Godefroi E.F.*, *Synthesis*, 1978, p. 675.
20. *Kost A.N.*, *Grandberg I.I.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1966, Vol. 6, p. 347.
21. *Gilchrist T.L.*, *Gymer G.E.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1974, Vol. 16, p. 33.
22. *Finley K.T.*, *Triazoles:1,2,3*, ed. J.A.Montgomery, Wiley-Interscience, New York, 1980.
23. *Temple C.*, *Triazoles:1,2,4*, ed. J.A.Montgomery, Wiley-Interscience, New York, 1981.
24. *Butler R.N.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1977, Vol. 21, p. 323.
25. *Wiley R.H.*, *Hexner P.E.*, *Org.Synth., Coll.Vol. 4*, 1963, p. 351.
26. *Beyer H.*, *Honeck H.*, *Reichelt L.*, *Ann.*, 1970, Bd. 741, S. 45.
27. *Pesson M.*, *Dupin S.*, *Antoine M.*, *Bull.soc.chim.Fr.*, 1962, p. 1364.
28. *Atkinson M.R.*, *Polya J.B.*, *J.Chem.Soc.*, 1952, p. 3418.
29. *Ykman P.*, *L'Abbé G.*, *Smets G.*, *Tetrahedron*, 1971, Vol. 27, p. 845.
30. *George M.V.*, *Mitra A.*, *Sukumaran K.B.*, *Angew.Chem.Int.Edn.Engl.*, 1980, Vol. 19, p. 973.
31. *Finnegan W.G.*, *Henry R.A.*, *Lofquist R.*, *J.Am.Chem.Soc.*, 1958, Vol. 80, p. 3908.
32. *Zimmerman D.M.*, *Olofson R.A.*, *Tetrahedron Lett.*, 1969, p.5081.
33. *Harvill E.K.*, *Herbst R.M.*, *Schreiner E.C.*, *Roberts C.W.*, *J.Org.Chem.*, 1950, Vol. 15, p. 662.
34. *Olah G.A.*, *Narang S.C.*, *Fung A.P.*, *J.Org.Chem.*, 1981, Vol. 46, p. 2706.
35. *Hüttel R.*, *Welzel G.*, *Ann.*, 1955, Bd. 593, S. 207.
36. *Гринштейн В.*, *Страздина А.*, *ХГС*, 1969, с. 1114.
37. *Hoberg H.*, *Ann.*, 1967, Bd. 707, S. 147.
38. *Gasparini J.P.*, *Gassend R.*, *Maire J.C.*, *Elguero J.*, *J.Organometal.Chem.*, 1980, Vol. 188, p. 141.
39. *Curphey T.J.*, *Prasad K.S.*, *J.Org.Chem.*, 1972, Vol. 37, p. 2259.
40. *Barlin G.B.*, *J.Chem.Soc.(B)*, 1967, p. 641.
41. *Musliner W.J.*, *Gates J.W.*, *Org.Synth.*, 1971, Vol. 51, p. 82.
42. *Balli H.*, *Kersting F.*, *Ann.*, 1961, Bd. 647, S. 1.
43. *LaForge R.*, *Cosgrove C.E.*, *D'Adamo A.*, *J.Org.Chem.*, 1956, Vol. 21, p. 988.
44. *Brown D.J.*, in *Mechanisms of Molecular Migration*, Vol. 1, ed. B.S.Thyagarajan, Wiley-Interscience, New York, 1968, p. 209.
45. *Gilchrist T.L.*, *Gymer G.E.*, *Rees C.W.*, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, 1975, p. 1.
46. *Shevlin P.B.*, in *Reactive Intermediates*, Vol. 1, ed. R.A.Abramovitch, Plenum, New York, 1980, p. 1.

47. *Gilchrist T.L.*, *Rees C.W.*, *Thomas C.*, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, 1975, p. 12.
48. *Padwa A.*, in *Rearrangements in Ground and Excited States*, Vol. 3, ed. P. de Mayo, Acad.Press., New York, 1980, p. 501.
49. *Gilchrist T.L.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1987, Vol. 41, p. 41.
50. *Kellogg R.M.*, in *Photochemistry of Heterocyclic Compounds*, ed. O.Buchardt, Wiley-Interscience, New York, 1976, p. 367.
51. *Wendisch D.*, in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4/3, S. 42.
52. *Gassman P.G.*, *Mansfield K.T.*, *J.Org.Chem.*, 1967, Vol. 32, p. 915.
53. *Crawford R.J.*, *Cameron D.M.*, *Can.J.Chem.*, 1967, Vol. 45, p. 691.
54. *Behr L.C.*, in *Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings*, ed. R.H.Wiley, Wiley-Interscience, New York, 1967, p. 289.
55. *Preston P.N.*, *Chem.Rev.*, 1974, Vol. 74, p. 279.
56. *Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds*, ed. P.N.Preston, D.M.Smith, G.Tennant, Wiley-Interscience, New York, 1981.
57. *Boyer J.H.*, in *Heterocyclic Compounds*, Vol. 7, ed. R.C.Elderfield, Wiley, New York, 1961, p. 384.
58. *Rees C.W.*, *Storr R.C.*, *J.Chem.Soc.(C)*, 1969, p. 1474.
59. *Fieser M.*, *Fieser L.F.*, *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 4, Wiley-Interscience, New York, 1974, p. 78.
60. *Fieser M.*, *Fieser L.F.*, *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 3, Wiley-Interscience, New York, 1972, p. 156.
61. *Campbell C.D.*, *Rees C.W.*, *J.Chem.Soc.(C)*, 1969, p. 742.
62. *Derkosch J.*, *Polansky O.E.*, *Rieger E.*, *Derflinger G.*, *Monatsh.*, 1961, Bd. 92, S. 1113.
63. *Palmer M.H.*, *Findlay R.H.*, *Kennedy S.M.F.*, *McIntyre P.S.*, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 2*, 1975, p. 1695.
64. *Miller R.B.*, *Stowell J.G.*, *J.Org.Chem.*, 1983, Vol. 48, p. 886.
65. *Cornforth J.W.*, in *Heterocyclic Compounds*, Vol. 5, ed. R.C.Elderfield, Wiley, New York, 1957, p. 298 (оксазолы и бензоксазолы).
66. *Sprague J.M.*, *Land A.H.*, in *Heterocyclic Compounds*, Vol. 5, ed. R.C.Elderfield, Wiley, New York, 1957, p. 484 (тиазолы и бензотиазолы).
67. *Lakhan R.*, *Ternai B.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1974, Vol. 17, p. 99 (оксазолы).
68. *Turchi I.J.*, *Dewar M.J.S.*, *Chem.Rev.*, 1975, Vol. 75, p. 389 (оксазолы).
69. *Filler R.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1965, Vol. 4, p. 75 (оксазолонны).
70. *Filler R.*, *Rao Y.S.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1977, Vol. 21, p. 175 (оксазолонны).
71. *Oxazoles*, ed. I.J.Turchi, Wiley-Interscience, New York, 1986 (оксазолы и бензоксазолы).
72. *Thiazole and its Derivatives*, ed. J.V.Metzger, Wiley-Interscience, New York, 1979.
73. *Cormier M.J.*, *Wampler J.E.*, *Hori K.*, in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, ed. W.Herz, H.Grisebach, G.W.Kirby, Springer-Verlag, Vienna, 1973, Vol. 30, p. 1.
74. *Harris E.E.*, *Firestone R.A.*, *Pfister K.*, *Boettcher R.R.*, *Cross F.J.*, *Currie R.B.*, *Monaco M.*, *Peterson E.R.*, *Reuter W.*, *J.Org.Chem.*, 1962, Vol. 27, p. 2705.
75. *Erlenmeyer H.*, *Eckenstein J.*, *Sorkin E.*, *Meyer H.*, *Helv.Chim.Acta*, 1950, Bd. 33, S. 1271.
76. *Breslow R.*, *J.Am.Chem.Soc.*, 1958, Vol. 80, p. 3719.
77. *Matsumoto T.*, *Ohishi M.*, *Inoue S.*, *J.Org.Chem.*, 1985, Vol. 50, p. 603.
78. *Stetter H.*, *Dambkes G.*, *Synthesis*, 1977, p. 403.
79. *Stetter H.*, *Angew.Chem.Int.Edn.Engl.*, 1976, Vol. 15, p. 639.

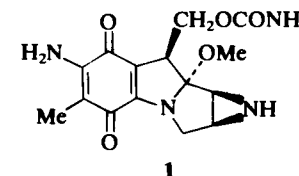
80. *Maryanoff B.E.*, in *Oxazoles*, ed. I.J.Turchi, Wiley-Interscience, New York, 1986, p. 953.
81. *Albertson N.F.*, *J.Am.Chem.Soc.*, 1948, Vol. 70, p. 669.
82. *Forlani L., Todesco P.E.*, in *Thiazole and its Derivatives*, ed. J.V.Metzger, Wiley-Interscience, New York, 1979, Part 1, p. 565.
83. *Gompper R., Effenberger F.*, *Chem.Ber.*, 1959, Bd. 92, S. 1928.
84. *Bosco M., Liturri V., Troisi L., Forlani L., Todesco P.E.*, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 2*, 1974, p. 508.
85. *Bosco M., Forlani L., Liturri V., Todesco P.E.*, *Chim.Ind.*, 1972, Vol. 54, p. 266.
86. *Ochiai E., Nagasawa F.*, *Ber.*, 1939, Bd. 72B, S. 1470.
87. *Boger D.L.*, *Tetrahedron*, 1983, Vol. 39, p. 2869.
88. Takeda Chemical Industries Ltd. франц.пат. 1400843 (C.A., 1965, Vol. 63, p. 9922).
89. *Jacobi P.A., Frechette R.F.*, *Tetrahedron Lett.*, 1987, Vol. 28, p. 2937.
90. *Colin P.*, франц.пат. 1500352 (C.A., 1970, Vol. 72, p. 31629).
91. *Grigg R., Jackson J.L.*, *J.Chem.Soc.(C)*, 1970, p. 552.
92. *Jacobi P.A., Walker D.G., Odeh I.M.A.*, *J.Org.Chem.*, 1981, Vol. 46, p. 2065.
93. *Wasserman H.H., Lipschutz B.H.*, in *Single Oxygen*, ed. H.H.Wasserman, R.W.Murray, Acad.Press, New York, 1979, p. 429.
94. *Wasserman H.H., McCarthy K.E., Prowse K.S.*, *Chem.Rev.*, 1986, Vol. 86, p. 845.
95. *Maeda M., Kojima M.*, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, 1977, p. 239.
96. *Meyers A.I., Mihelich E.D.*, *Angew.Chem.Int.Edn.Engl.*, 1976, Vol. 15, p. 270.
97. *Corey E.J., Boger D.L.*, *Tetrahedron Lett.*, 1978, p. 5.
98. *Quilico A.*, in *Five- and Six-membered Compounds with Nitrogen and Oxygen*, ed. R.H.Wiley, Wiley-Interscience, 1962, p. 1.
99. *Kochetkov N.K., Sokolov S.D.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1963, Vol. 2, p. 365.
100. *Wakefield B.J., Wright D.J.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1979, Vol. 25, p. 147.
101. *Wooldridge K.R.H.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1972, Vol. 14, p. 1.
102. *Wünsch K.H., Boulton A.J.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1967, Vol. 8, p. 277.
103. *Davis M.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1972, Vol. 14, p. 43.
104. *Fleming I.*, *Selected Organic Syntheses*, Wiley-Interscience, London, 1973, p. 202.
105. *Krogsgaard-Larsen P., Brehm L., Schaumburg K.*, *Acta Chem.Scand.(B)*, 1981, Vol. 35, p. 311.
106. *Martin D.G., Duchamp D.J., Chidester C.G.*, *Tetrahedron Lett.*, 1973, p. 2549.
107. *Kusumi T., Chang C.C., Wheeler M., Kubo I., Nakanishi K., Naoki H.*, *Tetrahedron Lett.*, 1981, Vol. 22, p. 3451.
108. *Paton R.W.*, *Chem.Soc.Rev.*, 1989, Vol. 18, p. 33.
109. *Goerdeler J., Pohland H.W.*, *Chem.Ber.*, 1961, Bd. 94, S. 2950.
110. *Hartke K., Peashkar L.*, *Angew.Chem.Int.Edn.Engl.*, 1967, Vol. 6, p. 83.
111. *McGregor D.N., Corbin U., Swigor J.E., Cheney L.C.*, *Tetrahedron*, 1969, Vol. 25, p. 389.
112. *Dyall L.K.*, *Aust.J.Chem.*, 1977, Vol. 30, p. 2669.
113. *Ashby J., Suschitzky H.*, *Tetrahedron Lett.*, 1971, p. 1315.
114. *Schölkopf U., Hoppe I.*, *Angew.Chem.Int.Edn.Engl.*, 1975, Vol. 14, p. 765.
115. *Stevens R.V., Fitzpatrick J.M., Germeraad P.B., Harrison B.L., Lapalme R.* *J.Am.Chem.Soc.*, 1976, Vol. 98, p. 6313.
116. *Woodward R.B., Olofson R.A.*, *Tetrahedron Suppl.*, 1966, Vol. 7, p. 415.
117. *Olofson R.A., Van der Meer R.K., Stournas S.*, *J.Am.Chem.Soc.*, 1971, Vol. 93, p. 1543.
118. *Kashima C., Yamamoto Y., Tsuda Y.*, *Heterocycles*, 1977, Vol. 6, p. 805.

119. *Ruccia M., Vivona N., Spinelli D.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1981, Vol. 29, p. 141.
120. *Vivona N., Cusmano G., Macaluso G.*, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, 1977, p. 1616.
121. *Clapp L.B.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1976, Vol. 20, p. 65.
122. *Stuart K.L.*, *Heterocycles*, 1975, Vol. 3, p. 651.
123. *Gasco A., Boulton A.J.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1981, Vol. 29, p. 251.
124. *Hetzheim A., Möckel K.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1966, Vol. 7, p. 183.
125. *Davis M.*, in *Organic Compounds of Sulphur, Selenium, and Tellurium*, Vol. 5, The Chemical Society, London, 1979, p. 431; см. также тт. 1—4.
126. *Kurzer F.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1982, Vol. 32, p. 285.
127. *Песин В.Г.*, *Усп.хим.*, 1970, вып. 11, с. 1950.
128. *Weinstock L.M., Pollak P.I.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1968, Vol. 9, p. 107.
129. *Sandstrom J.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1968, Vol. 9, p. 165.
130. *Holm A.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1976, Vol. 20, p. 145.
131. *Heubach G.*, *Ann.*, 1980, S. 1376.
132. *Grube H., Suhr H.*, *Chem.Ber.*, 1969, Bd. 102, S. 1570.
133. *Micetich R.G.*, *Can.J.Chem.*, 1970, Vol. 48, p. 2006.
134. *Mulvey D., Weinstock L.M.*, *J.Heterocycl.Chem.*, 1967, Vol. 4, p. 445.
135. *Claise J.A., Foxton M.W., Gregory G.I., Sheppard A.H., Tiley E.P., Warburton W.K., Wilson M.J.*, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, 1973, p. 2241.
136. *Olofson R.A., Michelman J.S.*, *J.Am.Chem.Soc.*, 1964, Vol. 86, p. 1863.
137. *Alemagna A., Bacchetti T., Rizzi C.*, *Gazz.chim.ital.*, 1972, Vol. 102, p. 311.
138. *Shafiee A., Lalezari I.*, *J.Heterocycl.Chem.*, 1973, Vol. 10, p. 11.
139. *Mitchell W.R., Paton R.M.*, *Tetrahedron Lett.*, 1979, p. 2443.
140. *Seybold G., Heibl C.*, *Angew.Chem.Int.Edn.Engl.*, 1975, Vol. 14, p. 248.
141. *Lalezari I., Shafiee A., Yalpani M.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1979, Vol. 24, p. 109.
142. *Smith D.M.*, *Benzoimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds*, ed. P.N.Preston, D.M.Smith, G.Tennant, Wiley-Interscience, New York, 1981, p. 287.
143. *Tamura Y., Ikeda M.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1981, Vol. 29, p. 71.
144. *Koga H., Hirobe M., Okamoto T.*, *Chem.Pharm.Bull.*, 1974, Vol. 22, p. 482.
145. *Ollis W.D., Ramsden C.A.*, *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1976, Vol. 19, p. 1.
146. *Newton C.G., Ramsden C.A.*, *Tetrahedron*, 1982, Vol. 38, p. 2965.
147. *Hamaguchi M., Ibata T.*, *Tetrahedron Lett.*, 1974, p. 4475.
148. *Huisgen R., Gotthardt H., Bayer H.O., Schaefer F.C.*, *Chem.Ber.*, 1970, Bd. 103, S. 2611.
149. *Potts K.T., Houghton E., Singh U.P.*, *Chem.Commun.*, 1969, p. 1129.
150. *Huisgen R.*, *Angew.Chem.Int.Edn.Engl.*, 1963, Vol. 2, p. 565.
151. *Potts K.T., Husain S.*, *J.Org.Chem.*, 1972, Vol. 37, p. 2049.
152. *Potts K.T., Marshall J.L.*, *J.Org.Chem.*, 1979, Vol. 44, p. 626.

9.2. АЗИРИДИНЫ (обзоры см. [1, 2])

9.2.1. ВВЕДЕНИЕ

Азиридины выступают в качестве хороших алкилирующих агентов, так как легко раскрываются под действием нуклеофилов. Этим же обусловлены мутагенные и токсические свойства азиридинов. Природное соединение митомицин С (1) проявляет антибиотическую и противоопухолевую активность, что, по-видимому, обусловлено наличием азиридинового цикла. Алкилирующие свойства азиридинов изучают с целью возможного промышленного применения: например, в качестве мономеров или компонентов реакционноспособных красителей для целлюлозных волокон.



9.2.2. СИНТЕЗ КОЛЬЦА

Многие препаративные подходы к синтезу азиридинов заключаются во внутримолекулярном нуклеофильном замещении, как было отмечено в гл. 4 и проиллюстрировано на рис. 4.6. В качестве исходных соединений часто используют аминоспирты, которые можно получить раскрытием цикла оксиранов под действием аминов или восстановлением аминоэфиров. Затем группу ОН превращают в хорошо уходящую группу реакцией с подходящим активирующим агентом и в результате внутримолекулярного замещения получают азиридины. В альтернативном способе в качестве исходных соединений используют олефины. Изоцианат иода, азид иода или брома стереоселективно присоединяются к молекулам олефинов. Аддукт затем модифицируют действием спирта на изоцианатную группу или восстановлением азидогруппы, что приводит к получению интермедиатов, которые циклизуют в азиридины. Некоторые наиболее общие методы циклизаций суммированы в табл. 9.1.

Два других метода синтеза азиридинов основаны на реакции циклоприсоединения с участием олефинов. Первый – наиболее распространенный – представлен на рис. 9.1. В результате 1,3-

9.1. ВВЕДЕНИЕ

На химические свойства трехчленных гетероциклических соединений большое влияние оказывает напряжение циклов. При этом реакционная способность повышается в процессах, которые идут с понижением напряжения. Так, например, координация молекулы электрофила по кольцевому гетероатому, атака нуклеофила по атому углерода цикла, нагревание или облучение могут привести к раскрытию циклической системы. Это означает, что трехчленные гетероциклические соединения – необычайно реакционноспособные частицы и могут подвергаться атаке множеством разнообразных реагентов. Если такие реакции селективны (как, например, большинство случаев раскрытия цикла под действием нуклеофилов), то эти малые гетероциклы могут служить превосходными синтонами. Оксираны и азиридины, в частности, находят широкое применение в качестве промежуточных соединений как в лабораторных синтезах, так и в промышленном производстве. Четырехчленные циклы гораздо меньше напряжены и соответственно менее применимы в органическом синтезе. Исключение составляют β -лактамы, так как из-за антибактериальных свойств некоторых из них огромное количество работ посвящено исключительно синтезу и химическим свойствам этого класса гетероциклических соединений.

В данной главе будут рассмотрены методы синтеза и химические свойства некоторых наиболее важных трех- и четырехчленных циклических соединений. Физические свойства этих веществ были обсуждены в гл. 3 при иллюстрации влияния напряженности циклов. Некоторые из потенциальных «антиароматических» трех- и четырехчленных гетероциклов уже упомянуты в гл. 2, разд. 2.3.2 и их свойства не будут рассматриваться в последующих разделах.

диполярного циклоприсоединения олефинов к азидам образуются 4,5-дигидро-1,2,3-триазолы с сохранением стереохимии олефина. При нагревании, а также при прямом или сенсibiliзованном фотоллизе эти соединения превращаются в азиридины. Сужение цикла происходит не полностью стереоселективно и в результате реакции, следовательно, может образовываться смесь изомерных азиридинов.

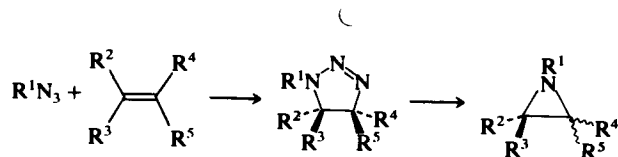
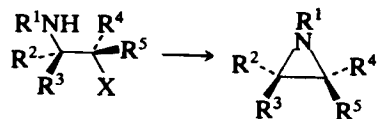


Рис. 9.1. Получение азиридинов из азидов и олефинов.

Таблица 9.1. Циклизации, приводящие к образованию азиридинов [1, 2]



| X | Метод |
|--|--|
| OSO ₃ H | Аминоспирт + H ₂ SO ₄ или ClSO ₃ H ^a |
| OSO ₂ R | Аминоспирт + RSO ₂ Cl ^b |
| OPPh ₃ ⁺ Br ⁻ | Аминоспирт + Ph ₃ PBr ₂ ^b |
| Cl | Хлороамины + NaH в Me ₂ SO ^c |
| I | Олефин, INCO, ROH ^d |
| I | Олефин, IN ₃ , затем LiAlH ₄ или PPh ₃ ^e |

^a Синтез Уэнкера, применим для широкого круга замещенных азиридинов.

^b Применим для объемных и дезактивированных аминов, которые могут селективно атаковать группу OH.

^c Альтернатива методу Уэнкера (мягкие условия); можно использовать некоторые другие активированные фосфорсодержащие реагенты.

^d Синтез Габриэля.

^e Группа NCO в аддукте превращается в группу NHCO₂R реакцией со спиртом перед циклизацией.

^f Получение незамещенных по атому азота азиридинов в мягких условиях.

Множество типов азидов может участвовать в этой реакции, но обычно таким образом получают азиридины с арильной, винильной и арилсульфонильной группами у атома азота. Другие подхо-

ды, основанные на реакциях циклоприсоединения, заключаются во взаимодействии нитренов с олефинами и были описаны в гл. 4, табл. 4.24. Они, в частности, используются для получения азиридинов с такими заместителями у атома азота, которые трудно ввести в результате реакций замыкания цикла.

9.2.3. ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПО АТОМУ АЗОТА

Некоторые функционализированные азиридины удобно получать из других азиридинов. Атом азота N-незамещенных азиридинов или N-алкилазиридинов проявляет нуклеофильные свойства, и эти соединения ведут себя как вторичные или третичные алкаламины. Их можно алкилировать алкилгалогенидами, эпоксидами и другими подобными реагентами, а также вводить в реакции сопряженного присоединения с α, β-ненасыщенными нитрилами и карбонильными соединениями. В отличие от большинства вторичных аминов, азиридины могут также реагировать с некоторыми альдегидами с образованием аддуктов 1:1. N-Хлоро- и N-ацилазиридины также получают из N-незамещенных соединений. Во всех этих реакциях интермедиаты – соли азиридиния – необходимо депротонировать таким образом, чтобы под действием нуклеофилов не раскрылся цикл. Некоторые примеры реакций, в которых продукты замещения могут быть выделены с хорошими выходами, приведены в табл. 9.2 (в качестве субстрата используют азиридин).

Таблица 9.2. Реакции N-замещения в азиридинах [1, 2]

| N-Заместитель | Реагент |
|------------------------------------|---|
| CH ₂ CO ₂ Me | ClCH ₂ CO ₂ Me, Et ₃ N |
| CH(OH)CCl ₃ | Cl ₃ CCHO |
| (CH ₂) ₃ Me | Me(CH ₂) ₃ Cl, PhCH ₂ N ⁺ Et ₃ Cl ^{-a} |
| CH ₂ CH ₂ CN | H ₂ C = CHCN |
| CH = CHCOPh | ClCH = CHCOPh |
| COMe | H ₂ C = C = O |
| SO ₂ Me | MeSO ₂ Cl |
| Cl | NaOCl |

^a С помощью межфазного катализа достигаются наилучшие результаты алкилирования азиридинов.

9.2.4. РАСКРЫТИЕ ЦИКЛА

Легкость раскрытия азиридинового цикла под действием нуклеофилов зависит от электрооакцепторных свойств заместителей при атоме азота, пространственных эффектов заместителей и природы атакующих реагентов. Чем выше электрооакцепторность заместителей при атоме азота, тем легче происходит раскрытие цикла; наибольшая скорость этого процесса наблюдается для катиона азиридиния. Раскрытие цикла под действием нуклеофилов для N-алкил- или N-незамещенных азиридинов часто требует кислотного катализатора, так как в этом случае именно катион подвергается атаке нуклеофилами. Атака по кольцевым атомам углерода сопровождается обращением конфигурации. Обычно нуклеофильная атака направлена по наименее замещенному атому углерода и в данном случае происходит так называемое «нормальное» раскрытие цикла. «Аномальное» раскрытие цикла преобладает для азиридинов, содержащих геминальные алкильные заместители у атома углерода, что можно проиллюстрировать на примере кислотно катализируемого гидролиза 2,2-диалкилазиридина (рис. 9.2). Для сравнения «нормального» и «аномального» раскрытия трехчленных гетероциклов под действием нуклеофилов см. работу [3]. Существует мнение, что «аномальное» разрушение азиридинов под действием сильных нуклеофилов происходит по механизму электронного переноса [4].

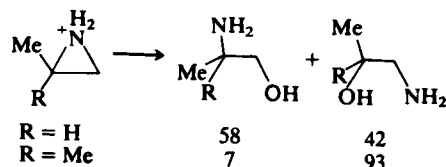


Рис. 9.2. Соотношение продуктов гидролиза азиридинов (2 моль/л HClO_4 , 29,5 °C). В случае 2,2-диметилазиридина раскрытие цикла – более быстрый процесс.

N-Замещенные азиридины, особенно сопряженные с электрооакцепторными заместителями, подвергаются электроциклическому раскрытию цикла с образованием азометиновых илидов (см. гл. 4, разд. 4.2.8). Раскрытие цикла идет обычно при нагревании и представляет собой конротаторный процесс (т. е. наблюдается размыкание—замыкание цикла), но под действием света процесс может быть и дисротаторным (т. е. наблюдается встречное вращение двух концевых групп молекулы при реакции замыкания цикла). Азомети-

новые илиды можно уловить в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения. Этот метод позволяет получить некоторые типы пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, как показано на рис. 9.3.

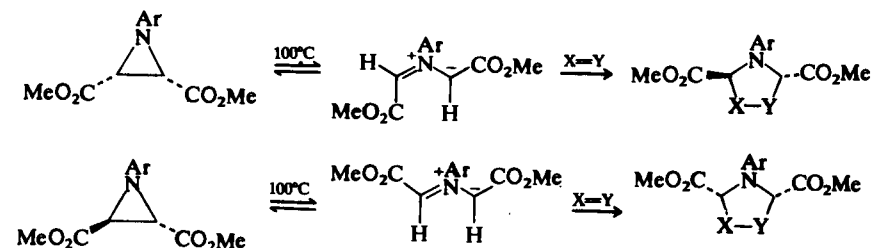


Рис. 9.3. Примеры раскрытия цикла азиридинов с образованием азометиновых илидов и последующим циклоприсоединением ([6] и приведенные в этой работе ссылки на литературу) ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$; $\text{X} = \text{Y} = \text{PhCHO}$, $\text{MeO}_2\text{CCH} = \text{CHCO}_2\text{Me}$, $\text{EtO}_2\text{CN} = \text{NCO}_2\text{Et}$, $\text{PhCH} = \text{NMe}$, норборнен).

9.2.5. РЕАКЦИИ ФРАГМЕНТАЦИИ

N-Незамещенные азиридины стереоселективно дезаминируются под действием нитрозилхлорида, азотистой кислоты или других нитрозирующих агентов. N-Нитрозоазиридины представляют собой, по-видимому, промежуточные соединения, и реакция заключается в хелетропном элиминировании N_2O . Другие родственные процессы фрагментации включают быструю потерю диимида при нагревании N-аминоазиридинов и распад молекул N-азиридинилгидразонов; примеры таких процессов представлены на рис. 9.4.

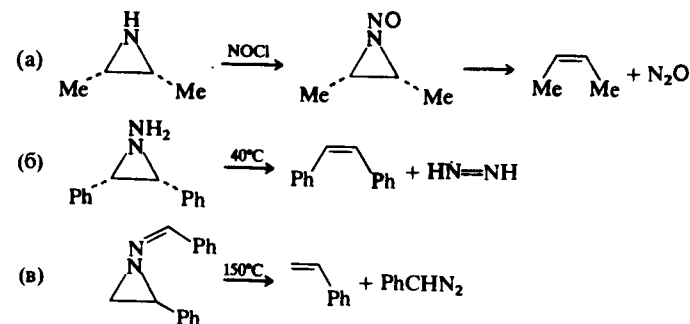
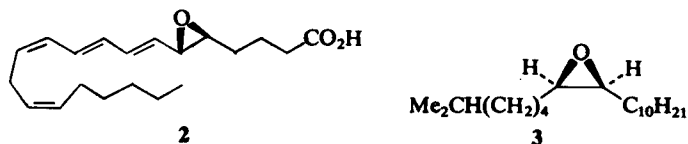


Рис. 9.4. Некоторые реакции фрагментации азиридинов [1, 2]; реакция (б) описана в работе [7].

9.3. ОКСИРАНЫ (обзоры см. [8—10])

9.3.1. ВВЕДЕНИЕ

Оксираны находят широкое применение в синтетической органической химии, так как их циклическая система может легко создаваться и разрушаться с высокой степенью селективности. Многие биологически активные соединения содержат циклическую систему оксирана. Лейкотриен А (2) представляет собой биосинтетический предшественник «медленно действующего вещества» и лейкотриенов, которые применяются при бронхиальной астме. (+)-Диспарлур (3) – феромон насекомого, половой аттрактант непарного шелкопряда, также содержит оксирановый фрагмент. Оксираны, получаемые из ароматических углеводородов («арилоксида»), выступают в качестве промежуточных соединений в реакциях ароматического гидроксирования в живых организмах. Этиленоксид и другие оксираны, получаемые из низших алкенов каталитической реакцией с кислородом, производятся в огромных количествах и используются в производстве полимеров.



9.3.2. СИНТЕЗ КОЛЬЦА

Существуют три наиболее распространенных метода лабораторного получения оксиранов: 1) эпексидирование олефинов, 2) внутримолекулярная циклизация спиртов, содержащих уходящую группу у соседнего атома углерода, и 3) нуклеофильное алкилирование карбонильных соединений. В методе 1 в качестве исходного реагента чаще всего используют пероксикарбоновые кислоты. Процесс представляет собой реакцию электрофильного присоединения и облегчается при наличии электронодонорных групп при двойной связи и электроноакцепторных групп в пероксикислоте. Из всего многообразия подходящих пероксикислот чаще всего используют 3-хлорпербензойную кислоту, так как это устойчивое твердое вещество. 3,5-Динитропербензойная или перокситрифторуксусная кислоты могут быть применены в случае менее реакционноспособных олефинов. Стереохимия олефинов сохраняется в оксиранах. Эпексиди-

рование идет по наименее затрудненному положению несимметричных олефинов, как показано на рис. 9.5. Реакция может быть представлена как согласованное присоединение, проходящее через переходное состояние, обусловленное существованием внутримолекулярной водородной связи в молекуле пероксикислоты [11, 12]. Оксираны могут быть получены энантиоселективно, но с низким оптическим выходом, при использовании хиральных пероксикислот, таких, как пероксикамфорная.

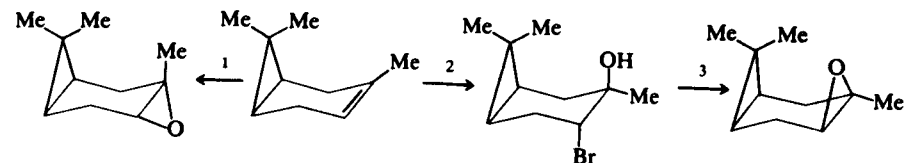


Рис. 9.5. Селективное образование эпексида [13].

Реагенты: 1 – MeCO_3H ; 2 – NBS, водный дioxан; 3 – *tert*-BuOK.

Олефины также эпексидируются органическими гидроперекисями в присутствии металлических катализаторов. Развитием метода служит эпексидирование аллильных спиртов с очень высокой степенью энантиоселективности при использовании *tert*-бутилгидропероксида, изопропоксида титана(IV) и (+)- или (-)-диалкилтартрата в качестве сорреагента. Выбор энантиомерного эфира тартрата определяется тем, какой энантиомер оксирана необходимо получить. Метод может быть применен для синтеза ряда природных соединений, например, как ключевая стадия высокоэффективного асимметрического синтеза (+)-диспарлур (рис. 9.6).

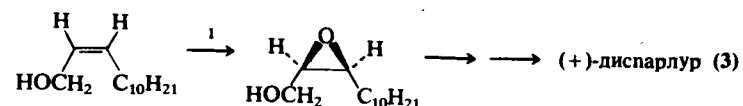


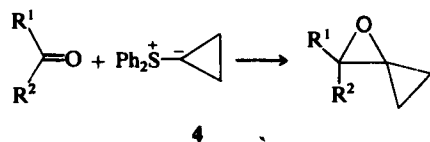
Рис. 9.6. Асимметрическое эпексидирование аллильного спирта [14].

Реагенты: 1 – *tert*-BuOOH, $\text{Ti}(\text{iso-PrO})_4$, (-)-диэтилтартрат.

Внутримолекулярные $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции (метод 2) составляют альтернативный метод синтеза оксиранов. В качестве исходных соединений и в этом случае используют олефины. Для получения галогеногидрина, который под действием основания превращается в оксиран, обычно применяют NOBr или NOCl . Синтезированные в результате присоединения – элиминирования NOBr оксираны

имеют конфигурацию, противоположную той, к которой приводит прямое эпексидирование (рис. 9.5).

По методу 3 оксираны могут быть синтезированы из карбоильных соединений реакциями с веществами общей формулы $R^1R^2C=O$, где X — хорошая уходящая группа. Синтез Дарзаиа представляет собой классический пример реакций такого типа, но обычно ограничен соединениями, в которых R^1 или R^2 — карбанион-стабилизирующие группы (CO_2R , CN и др.). Более перспективно использование илидов серы, поскольку таким образом можно ввести большее число различных заместителей. Например, спиро-оксираны получают реакцией илида 4 с карбоильными соединениями (обзор см. [15]). Основные типы реакции Дарзаиа и реакций с участием илидов серы были показаны в гл.4, рис. 4.8.



9.3.3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Оксираны вступают в разнообразные реакции, многие из которых в значительной степени зависят от природы заместителей и стереохимии исходных соединений [8—10]. В данном разделе будут приведены только наиболее важные общие реакции.

Реакции, приводящие к раскрытию цикла оксиранов, имеют огромное значение в органическом синтезе, так как их стерео- и региоселективность может быть предсказана. Аналогично азиридинам, для оксиранов нуклеофильное раскрытие цикла может быть результатом прямой атаки или инициируемой координацией электрофила по атому кислорода. Нуклеофильная атака чаще всего происходит по наименее замещенному атому углерода, если только один из атомов не имеет бензильного или диалкильных заместителей. В этих исключительных случаях кислото катализируемое раскрытие цикла может идти по механизму S_N1 . В алкилоксиранах замещение сопровождается обращением конфигурации у атома углерода. Оксираны полимеризуются при катализе основаниями или кислотами Льюиса с образованием полиэфигов общей формулы $-(CH_2CH_2O)_n-$.

Аллильные спирты могут быть получены из алкилоксиранов E2-элиминированием под действием слабоикулеофильных оснований,

таких, как диизопропиламид лития (рис. 9.7). Отрыв протона происходит обычно от наименее замещенного атома углерода [16].

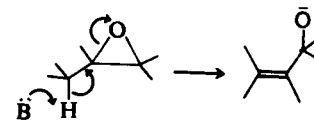


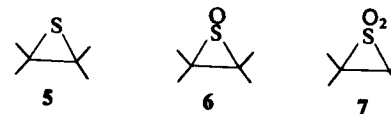
Рис. 9.7. E2-Элиминирование и раскрытие цикла оксиранов.

Оксираны дезоксигенируются под действием комплексов низковалентных переходных металлов и других восстанавливающих агентов. Наиболее часто используют фосфорсодержащие реагенты типа $R_3P=X$ (где X = S, Se или Te) [17], так как реакции с их участием проходят стереоселективно, а конфигурация оксиранов сохраняется в молекуле олефина.

Перегруппировка винилоксиранов в дигидрофураны была проиллюстрирована в гл. 4 (см. пример 1 в табл. 4.11). Оксираны, содержащие электрооакцепторные заместители, также способны к электроциклическому раскрытию цикла с образованием карбоилилидов. Пример такой реакции — раскрытие цикла тетрацианоэтиленоксида — показан в гл. 4 на рис. 4.34 (обзор см. [18]).

9.4. ТИИРАНЫ (обзор см. [19])

Тираны 5 по своим химическим свойствам во многом схожи с другими трехчленными гетероциклами, но некоторые свойства обусловлены исключительно наличием атома серы. Например, образование двух окисленных форм — монооксида 6 и диоксида 7 — возможно из-за способности атома серы существовать в различных валентных состояниях.



Простейшие тираны можно легко получить из оксиранов реакцией с тиоцианат-ионами или с тиомочевинной. Механизм реакции, как показано на рис. 9.8, включает стадию образования циклического интермедиата, хотя в дальнейшем процесс идет

обычный характер. В ходе реакции происходят два замещения с обращением конфигурации.

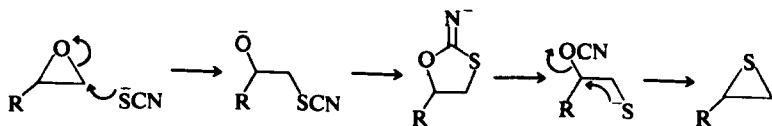
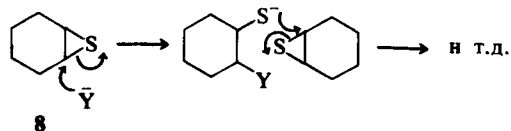


Рис. 9.8. Синтез тиранов из оксиранов.

В качестве удобного метода синтеза некоторых замещенных тиранов можно назвать электроциклизацию тиокарбонилилидов (см. гл. 4, рис. 4.18).

Тирановый цикл раскрывается под действием либо сильных нуклеофилов, либо слабых нуклеофилов в присутствии кислотных катализаторов; в этом он в некотором роде подобен другим трехчленным гетероциклам, хотя тираны, в основном, менее реакционноспособны, чем оксираны. Незамещенный тиран реагирует с первичными и вторичными аминами, что дает возможность получать аминокантиолы. Процесс осложняет то, что образующийся в результате раскрытия цикла тиол может быть более сильным нуклеофилом, чем тот, который вызвал реакцию, и поэтому могут быть получены димеры или даже полимеры. Например, тиран 8 образует полимеры с гидразином и другими подобными нуклеофилами, тогда как из соответствующих оксиранов получают аддукты 1:1 [20].



Нуклеофильная атака тиранов обычно идет по атому углерода, но алкил- или ариллитиевые реагенты могут атаковать по атому серы. Реакция приводит к стереоселективному десульфированию тиранов [21]. Десульфирование проходит еще более эффективно под действием триалкилфосфитов или трифенилфосфина. Некоторые тираны, особенно содержащие арильные или другие сопряженные группы, десульфированы просто при нагревании, хотя

процесс, возможно, инициируется нуклеофильной атакой по атому серы.

Тираноксиды 6 могут быть получены окислением соответствующих тиранов пероксикислотами [19]. Тираноксиды 7 не могут быть синтезированы таким образом. Их получают реакцией сульфенов $R^1R^2C=SO_2$ с диазоалканами [19]. Тирандиоксиды, как было показано, образуются в качестве промежуточных соединений при взаимодействии α -галогеносульфенов с основаниями (перегруппировка Рамберга—Беклунда [19, 22]), хотя эту реакцию нельзя использовать для синтеза этих гетероциклов, так как в условиях реакции они превращаются в олефины.

9.5. 2Н-АЗИРИНЫ (обзор см. [23])

Из двух возможных изомеров азирина только 2Н-азирин был выделен и охарактеризован. Родоначальник класса — соединение 9 ($R^1, R^2, R^3 = H$) был получен, но оказался неустойчивым при температуре выше температуры жидкого азота. Многие другие 2Н-азирины могут быть выделены и представляют собой жидкости или низкоплавкие твердые вещества. Многие известные соединения содержат алкил-, арил- или диалкиламиногруппу в положении 3. Доказательством циклического напряжения в 2Н-азирине служит аномально высокая частота колебания группы $C=N$ в ИК-спектрах и КССВ $^{13}C-H$ в спектрах ЯМР (см. гл. 3, разд. 3.2).

Чаще всего для получения циклической системы азирина используют термическое или фотохимическое разложение винилазидов, реакция проходит через стадию образования винилнитреновых интермедиатов (см. гл. 4, продукты реакции 4 в табл. 4.10). Два других метода, имеющих некоторую общность, показаны на рис. 9.9. Взаимодействие иодометилатов диметилгидразона с сильным основанием (метод Б) представляет собой усовершенствованную реакцию Небера, которая была первым методом синтеза 2Н-азиринов. В реакции Небера на оксимины *n*-толуолсульфонатов действовали основанием и после гидролиза промежуточно образующихся азиринов получали аминокетоны.

Напряжение цикла во многом определяет химические свойства 2Н-азиринов. Можно выделить три основных типа реакций: 1) реакции по связи $C=N$, 2) термическое раскрытие цикла по связи

N – C-2 и 3) раскрытие цикла по связи C-2 – C-3 под действием УФ-света.

1. Связь C = N чувствительна к нуклеофильной атаке. Этому предшествует координация электрофила по атому азота. Восстановление этой связи алюмогидридом лития приводит к образованию

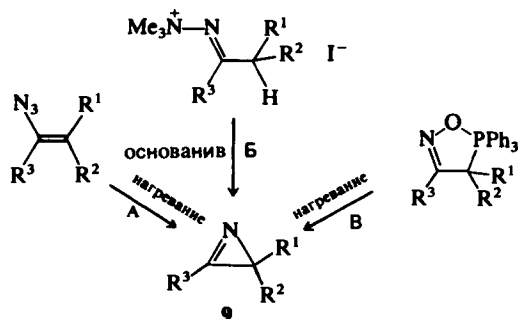


Рис. 9.9. Методы получения 2Н-азиринов.

Метод А: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$, 110 °С, 63%; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{NEt}_2$, 20 °С, 94%; $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_6$, *hν*, пентан, 93%. Метод В: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$, NaNH , Me_2SO , 20 °С, 63%. Метод В: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{трет-Бу}$, 120 °С, 57%.

азиридинов. Восстановление проходит стереоселективно по наименее затрудненному положению: например, из 2,3-дифенилазирина получают *цис*-2,3-дифенилазирин. Подобная реакция идет и с реактивом Гриньяра. Реакция по связи C = N, которая инициируется координацией электрофила, часто приводит к раскрытию цикла. Некоторые примеры таких реакций представлены в табл. 9.3. Связь C = N проявляет также большую реакционную способность в реакциях циклоприсоединения, чем соответствующая связь в ненатяженных имидах.

2. Термическое раскрытие цикла по связи N – C-2 представляет собой процесс, обратный циклизации винилнитрена, который используется для получения азиринов. Термолиз азиринов обычно приводит к разрыву этой связи, хотя иногда удается обнаружить продукты разрыва связи C – C. При нагревании азиринов, содержащих сопряженный заместитель (винил, фенил и др.) в положении 2, чаще всего получают пятичленное циклическое соединение, образующееся в результате разрыва связи C = N и последующей рециклизации. Некоторые примеры приведены на рис. 9.10.

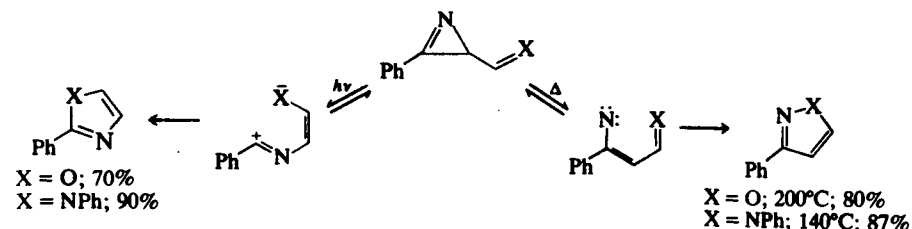


Рис. 9.10. Сравнение термической и фотохимической изомеризации 3-фенилазиринов, содержащих сопряженные заместители [28].

3. В противоположность термолизу, фотолиз азиринов обычно приводит к разрыву связи C – C и образованию нитрилидов (обзор см. [29]). Эта реакция используется в основном для получения нитрилидов из 3-фенилазиринов, содержащих разнообразные заместители в положении 2. Разрыв связи происходит в результате

Таблица 9.3. Примеры реакций присоединения по связи C = N в азиридах.

| Азириды | Реагент | Продукт реакции | Литература |
|---------|--------------------------------------|-----------------|------------|
| 1. | EtMgBr | | (100%) 24 |
| 2. | ClO_4^- | | (95%) 25 |
| 3. | $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2^-$ | | (68%) 26 |
| 4. | PhNCS | | (67%) 27 |

$n \rightarrow \pi^*$ -возбуждения; этому переходу в 3-арилазиринах соответствует длина волны порядка 285 нм. Нитриллиды могут быть зафиксированы обычным способом с помощью диполярофилов. Если заместитель в положении 3 азирина содержит ненасыщенную группу, соединение, образующееся в результате внутримолекулярной реакции, может быть выделено. Сопряженная группа может принимать участие в 1,5-диполярной электроциклизации. Пример реакции такого типа для азиринов приведен в гл. 4, табл. 4.11, и два примера показаны на рис. 9.10. Термическая и фотохимическая реакции подобных азиринов приводят, таким образом, к образованию изомерных пятичленных гетероциклов.

Азирины, у которых в положении 2 находятся заместители с терминальной двойной связью, при фотолизе дают продукты перегруппировки другого типа. Внутреннее 1,3-диполярное присоединение нитриллида происходит лишь в случае, если алкенильная цепь достаточно длинна для образования необходимого переходного состояния (рис. 9.11, а). В противном случае наблюдается интересная альтернативная реакция, в которой 1,3-диполь ведет себя как карбен и реагирует по двойной связи с образованием циклопропана (рис. 9.11 б).

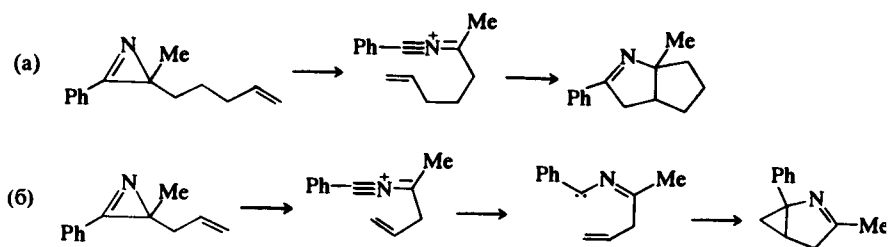
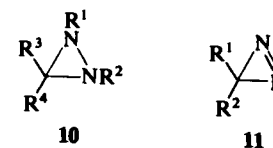


Рис. 9.11. Альтернативные способы внутримолекулярного присоединения нитрил-идов, полученных из азиринов [29] (см. также гл. 4, рис. 4.28).

9.6. ДИАЗИРИДИНЫ И 3Н-ДИАЗИРИНЫ (обзор см. [30])

В настоящее время выделены два типа трехчленных циклических систем, содержащих два атома азота: насыщенные диазиридины 10 и 3Н-диазирины 11.



Диазиридины могут быть получены из кетонов реакцией с аммиаком или первичными аминами в присутствии аминирующих агентов, таких, как хлороамин или гидросиламин-О-сульфоуксусная кислота. В реакциях с аммиаком получают диазиридины, незамещенные по атому азота, способные к окислению до диазиринов 11 (рис. 9.12, а). Диазиридины также синтезируют электроциклизацией стабилизированных азометинимидов при облучении УФ-светом. Пример такой реакции показан на рис. 9.12, б [31]. Процесс идет в обратном направлении при нагревании диазиридина; другие диазиридины с сопряженными электроноакцепторными заместителями также способны к раскрытию цикла при нагревании [30].

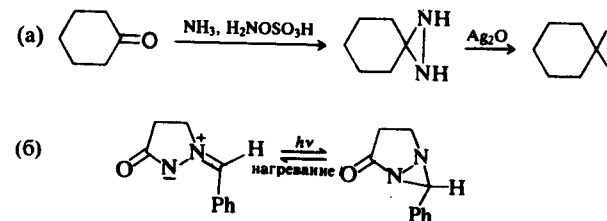


Рис. 9.12. Методы получения диазиридинов.

N-Замещенные диазиридины могут существовать в изомерных формах из-за медленной инверсии атома азота (см. гл. 3, разд. 3.2).

3Н-Диазирины 11 представляют собой циклические изомеры диазоалканов. Действительно, некоторые диазирины были получены в результате фотоизомеризации диазоалканов, но наиболее общим методом синтеза таких соединений служит окисление N-незамещенных диазиридинов оксидом серебра. Для получения 3-хлордиазиринов обычно используют взаимодействие амидинов с гипохлоритом натрия. Возможный путь такой реакции показан на рис. 9.13.

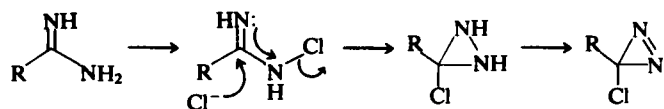
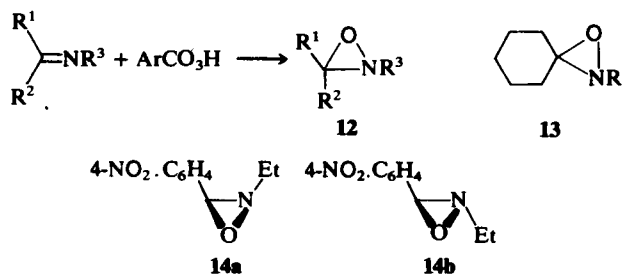


Рис. 9.13. Получение 3-хлородиазирринов из амидинов.

3Н-Диазирины используют для генерирования карбенов. Они более стабильны, чем диазоалканы, особенно в кислой среде, но могут разрушаться при облучении с образованием карбенов. Фоторазложение галогензамещенных диазиринов служит хорошим методом генерирования галогенкарбенов в нейтральной среде. Молекула диазирина может быть включена в состав фосфолипида для определения места взаимодействия с белковыми мембранами: при облучении комплекса фосфолипид – белок генерируется карбен и происходит образование мостиковых межмолекулярных связей, обусловленных образованием карбеном ковалентных связей [32].

9.7. ОКСАЗИРИДИНЫ (обзор см. [33])

Оксазиридины **12** могут быть получены окислением оснований Шиффа пероксикислотами. В противоположность эпоксированию олефинов реакция, возможно, происходит в несколько стадий, на одной из которых образуется протонированный имин в качестве интермедиата [34]. Иногда нитроны получают в качестве побочных продуктов. Оксазиридин **13** (R = H) и некоторые другие аналоги были синтезированы окислением циклогексана хлораминном. Соединение **13** (R = Me) можно получить подобным образом из циклогексана и N-хлорометиламина. Фотоизомеризация нитренов (см. гл. 4, рис. 4.18) обеспечивает другой подход к синтезу оксазиринов.



Оксазиридины проявляют значительную конфигурационную стабильность атома азота (см. гл. 3, разд. 3.2). Существует несколько примеров изомерных пар, которые разделены и отличаются только конфигурацией у атома азота. Разделение кристаллических изомеров **14a** и **14b** послужило одним из первых подтверждений того, что инвертомеры по азоту могут быть конфигурационно устойчивы [35].

Цикл оксазиридина может быть раскрыт действием кислого эфира по связи С—О (с образованием нитрона) или по связи С—N (с образованием гидроксилamina). Второй тип раскрытия цикла применяют для синтеза N-гидроксиаминоэфиров из эфиров α-аминокарбоновых кислот (рис. 9.14) [36].

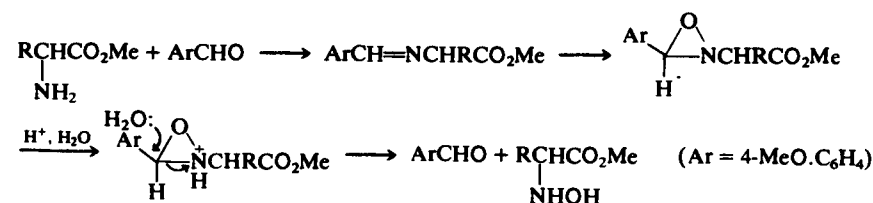
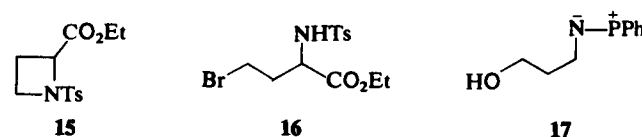


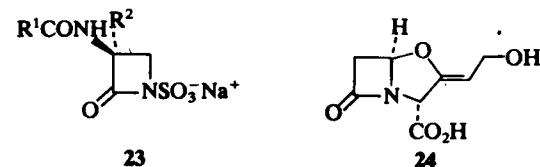
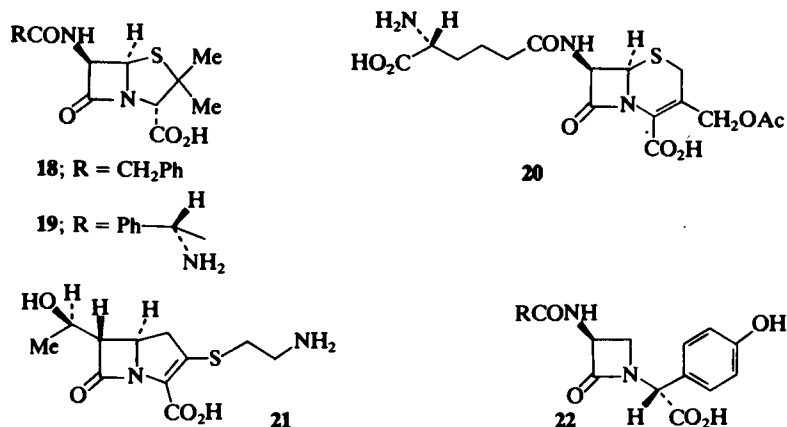
Рис. 9.14. Окисление α-аминоэфиров с промежуточным образованием оксазиринов.

9.8. АЗЕТИДИНЫ И АЗЕТИДИНОНЫ

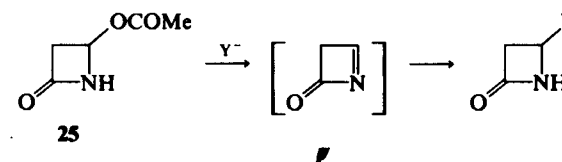
Азетидиновый цикл гораздо менее напряжен, чем азиридиновый, и поэтому по химическим свойствам азетидины ближе всего к обычным вторичным аминам (обзоры см. [37, 38]). Циклическую систему можно синтезировать с различной степенью эффективности в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения. Например, эфир **15** получают с высоким выходом циклизацией бромэфира **16**, но сам азетидин с достаточной степенью селективности таким способом получить нельзя. Модифицированная циклизация, термическое элиминирование оксида трифенилфосфина из фосфинида **17**, дает возможность синтезировать незамещенный азетидин [39]. Азетидин представляет собой жидкость с т. кип. 62,5 °С, смешивающуюся с водой.



Химия азетидинонов (β -лактамов) крайне важна в связи с использованием производных β -лактамов в качестве антибактериальных препаратов (обзоры см. [40—44]). Со времени обнаружения (1945 г.) в структуре пенициллина β -лактамной функции огромные усилия были направлены на получение других антибиотиков, содержащих фрагмент β -лактама, с более широким спектром активности и большей устойчивостью к действию ферментов, в частности, β -лактамазы. Некоторые производные удалось получить ацилированием 6-аминопенициллановой кислоты, представляющей собой дешевый и легко доступный реагент. Эта кислота может быть синтезирована гидролизом боковой цепи бензилпенициллина (18), который производится в промышленном масштабе ферментацией. Ампициллин (19) представляет собой пример «полусинтетического» пенициллина, получаемого переацилированием 6-аминопенициллановой кислоты. Многие из современных полусинтетических антибиотиков производятся подобным образом из цефалоспорина С (20) — природного соединения, структура которого была установлена в 1961 г. Среди других β -лактамных антибиотиков можно назвать тиенамицин (21), нокардицины 22 и монобактамы 23. Клавулановая кислота (24) представляет собой патентованный ингибитор β -лактамазы и, следовательно, ее можно использовать вместе с β -лактамными антибиотиками для повышения эффективности их действия. Несмотря на то что существует большое количество элегантных работ по синтезу этих соединений, многие выпускаемые промышленностью β -лактамные антибиотики производят «полусинтетическим» методом. Способы построения циклической системы β -лактама были проиллюстрированы в гл. 4, табл. 4.3, 4.5 и 4.23).



4-Ацетоксиазетинон-2 (25) и его 3-замещенные производные представляют собой удобные промежуточные соединения для синтеза конденсированных β -лактамов, так как соединение 25 можно легко получить при присоединении хлоросульфоилизоцианата к винилацетату (см. гл. 4, разд. 4.3.4), а ацетоксигруппа легко замещается нуклеофилами. Показано, что эти реакции замещения идут по механизму элиминирования — присоединения, а образующиеся анионы такого типа могут вступать в реакцию Дильса—Альдера с диенами [45, 46].



При изучении ряда β -лактамов, проявляющих биологическую активность, стало ясно, что увеличение напряженности цикла, например, при аннелировании с другим циклом не имеет существенного значения. На биологическую активность также не влияет, по-видимому, ингибирование инверсии у атома азота (см. гл. 3, разд. 3.2). Некоторые биологически активные соединения имеют в качестве заместителя у атома азота хорошую уходящую группу, что способствует разрушению тетраэдрического интермедиата, который образуется при нуклеофильной атаке по амидной карбонильной группе. Однако вовсе не обязательно наличие прямой взаимосвязи между химической активностью соединения и его антибактериальным действием, направленным на ингибирование биосинтеза клеточной оболочки (обзор см. [47]).

Некоторые моноциклические β -лактамы могут реагировать с нуклеофилами без раскрытия цикла, что было описано выше для азетидинона 25. Аналогично ацетоксигруппа в боковой цепи цефалоспоринов может быть замещена нуклеофилами без раскрытия цикла. Другим общим методом функционализации β -лактамов служит депротонирование соседнего с карбонильной группой атома

углерода действием сильных ненуклеофильных оснований с последующей реакцией с электрофилами (рис. 9.15). Атом азота в N-замещенных β -лактамах удается заместить при действии ряда электрофилов в отсутствие сильных нуклеофилов, которые могут привести к раскрытию цикла.

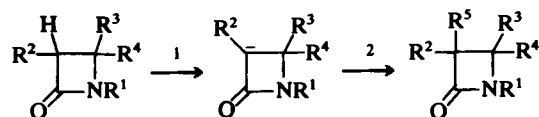
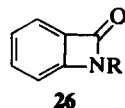


Рис. 9.15. Функционализация азетидинов по положению 3.

Реагенты: 1 — динизопропиламид лития; 2 — R^5X (R^5 = алкил, ацетил, триметилсилил и т.д.).

Бензазетидиноны (26) могут быть выделены лишь в том случае, если они содержат объемные заместители (R = *tert*-бутил, 1-адамантил), другие же выступают в качестве интермедиатов в реакциях (обзор см. [48]).



9.9. ДРУГИЕ ЧЕТЫРЕХЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

9.9.1. ОКСЕТАНЫ

Производные этого циклического эфира могут быть синтезированы на основе реакций [2+2]-циклоприсоединения (см. гл. 4. разд. 4.3.4), и в частности фотохимической реакцией Патерно—Бюхи. Сам оксетан может быть получен циклизацией. 3-Хлоропропилацетат $MeCOO(CH_2)_3Cl$ нагревают со смесью $NaOH$ и KOH [49]. Оксетан представляет собой смешивающуюся с водой жидкость с т. кип. $47^\circ C$.

Доказательством того, что циклическая система оксетанов напряжена, служит тот факт, что под действием нуклеофилов происходит раскрытие цикла, хотя для этого требуются обычно более жесткие условия, чем в случае оксиранов. Цикл оксетана раскрывается при взаимодействии с литий- и магнийорганическими соедине-

ниями. Раскрытие цикла 2-метилоксетана, как и 2-метилоксирана, происходит при действии соляной кислоты (рис. 9.16), причем преобладающий продукт образуется при атаке протонированного эфира по наименее замещенному атому углерода.

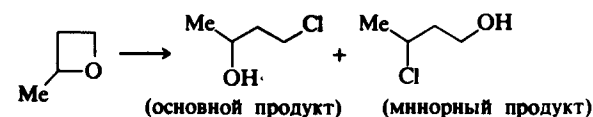


Рис. 9.16. Раскрытие цикла 2-метилоксетана при действии концентрированной соляной кислоты при $5^\circ C$.

Некоторые производные оксетана, такие, как, например, 4-метиленоксетанон-2 или дикетен (27), используют в качестве синтетических полупродуктов из-за легкости раскрытия их цикла [50]. Соединение 27, получающееся в результате димеризации кетена, представляет собой прекрасный ацилирующий агент, который реагирует со спиртами с образованием эфиров уксусной кислоты, а при взаимодействии с некоторыми другими нуклеофилами дает гетероциклические системы. Некоторые примеры таких реакций приведены на рис. 9.17.

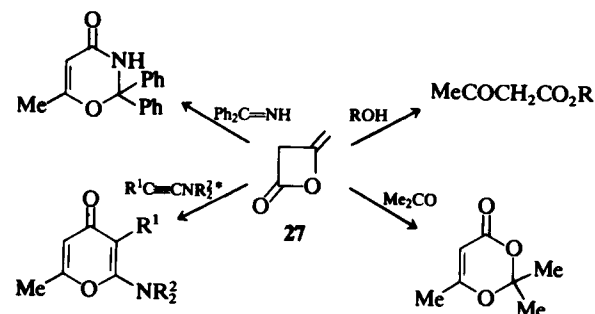


Рис. 9.17. Примеры синтетического использования дикетена (см. [50] и [51]).

9.9.2. ТИЕТАНЫ (обзор см. [52])

Тиетаны могут быть получены как циклизацией, так и циклоприсоединением (рис. 9.18).

Как и следовало ожидать, циклическая система тиетана менее подвержена раскрытию цикла, чем система тирана. При нагрева-

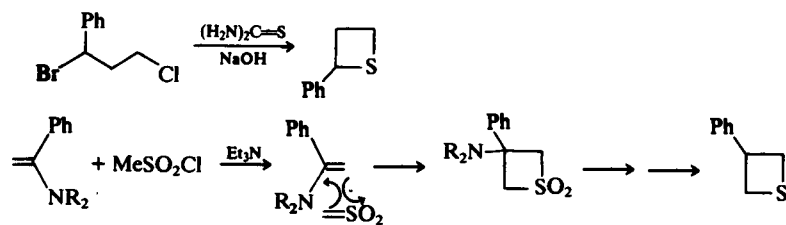


Рис. 9.18. Примеры синтеза циклической системы тиетана.

нии в газовой фазе тиетан разлагается на этилен и тиоформальдегид, что служит хорошим методом генерирования последнего. Молекула тиетана раскрывается под действием алкиллитиевых реагентов, которые, как и в случае тиранов, атакуют по атому серы. Некоторые другие процессы раскрытия цикла происходят при координации молекулы электрофила по атому серы, например при действии хлорина или аллилбромидом (рис. 9.19).

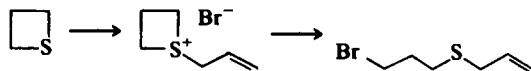


Рис. 9.19. Раскрытие цикла тиетана аллилбромидом [53].

Благодаря особой природе связи углерод—сера четырехчленная циклическая система тиетана более легко образует конденсированные структуры, чем соответствующие азот- и кислородсодержащие соединения. В качестве примеров таких конденсированных соединений, которые удалось выделить, можно привести бензотиетан (27) [54] и нафто[1,8-*bc*]тиет (28) [55].



9.9.3. НЕКОТОРЫЕ НЕНАСЫЩЕННЫЕ ЧЕТЫРЕХЧЛЕННЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Моноциклические четырехчленные гетероциклы, содержащие двойную связь, обычно неустойчивы. Исключение составляют соединения, имеющие объемные заместители. Неустойчивость таких структур объясняется их склонностью к электроциклическому рас-

крытию цикла с образованием гетеродиенов (см. гл. 4, разд. 4.2.8). В качестве примеров ненасыщенных четырехчленных гетероциклов можно привести следующие соединения: оксет (29) [56, 57], который перегруппировывается в акролеин при комнатной температуре; тиет (30) [52, 58], который аналогично превращается в тиоакролеин; диметилвый эфир 1,2-дигидродиазет-1,2-дикарбоновой кислоты (31) [59] и 2,3-дигидроазет (32) [60]. Последнее соединение перегруппировывается только в газовой фазе, а некоторые производные этой циклической системы устойчивы при комнатной температуре.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Азиридины получают циклизацией гидросиламинов, галогеноаминов и родственных соединений. Предшественники синтезируют из олефинов стереонаправленным присоединением к ним иодизоцианата или иодазида. Азиридины также могут быть получены в результате элиминирования атома из триазиолинов или присоединением нитрена к олефинам. Циклическая система азиридинов легко раскрывается при действии нуклеофилов, которые обычно атакуют по наименее замещенному атому углерода. Реакции замещения в этом ряду проходят с обращением конфигурации. Сопряженные азиридины разлагаются при нагревании или облучении с образованием азометинилидов. N-Нитрозо- и N-аминоазиридины при нагревании дезаминируются, в результате чего стереоселективно получается олефин.

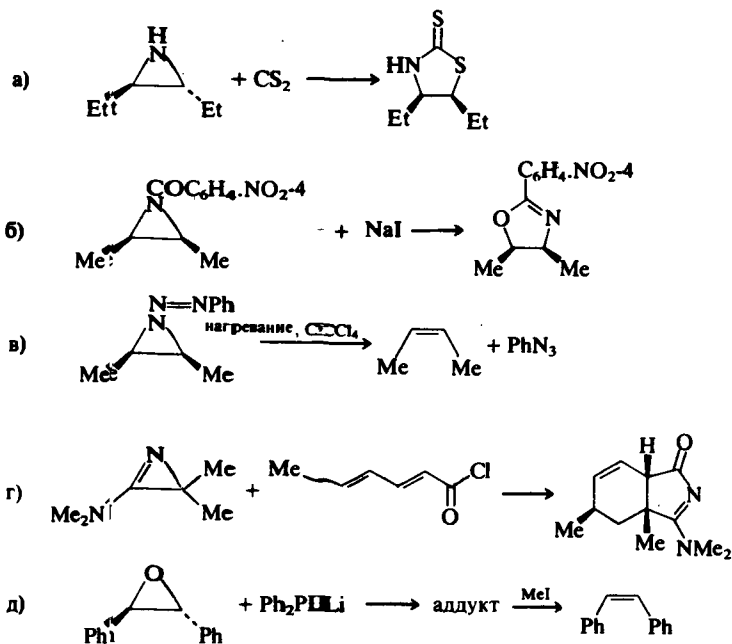
2. Оксираны получают из олефинов эпексидированием пероксикислотами. Аллиловые спирты можно эпексидировать энантиоселективно, используя алкоксид титана(IV), *трет*-бутилпероксид и эфир винной кислоты. Оксираны также могут быть получены из карбонильных соединений и из галогеногидринов. Раскрытие цикла оксиранов под действием нуклеофилов наблюдается редко и, как правило, носит такой же характер, как и в случае азиридинов. Раскрытие цикла происходит в результате E2-элиминирования и электроциклического превращения в карбонилилиды. Химические свойства тиранов напоминают свойства оксиранов, хотя для таких структур возможна нуклеофильная атака и по атому серы.

3. 2Н-Азирины легче всего получать из винилазидов термическим или фотохимическим элиминированием азота. Связь C = N обладает необычной активностью в реакциях присоединения и циклоприсоединения. Раскрытие цикла происходит при нагревании обычно по связи C—N, а при действии УФ-света — по связи C—C. Если молекула азирина содержит ненасыщенный заместитель в положении 2, в ходе реакции, как правило, происходит расширение цикла за счет заместителя.

4. Четырехчленные гетероциклические соединения менее напряжены и соответственно менее подвержены раскрытию цикла, чем трехчленные. Для азетидинонов (α (β -лактамов) характерна повышенная реакционная способность карбонильной группы. Ненасыщенные четырехчленные гетероциклы, такие, как оксет и тьет, подвергаются электроциклическому раскрытию цикла в очень мягких условиях и, следовательно, обычно нестабильны.

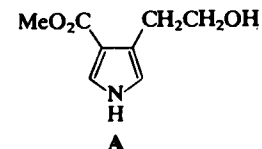
ЗАДАЧИ

1. Предложите механизмы следующих реакций, которые согласовывались бы с наблюдаемыми стереохимическими результатами:

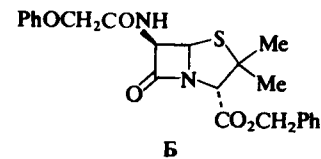


2. Установлено, что оптически активный 3-метил-2-фенил-2Н-азирин рацемизуется при нагревании в декалине при 120 °С, а азириин перегруппировывается в 2-метиллиндол при нагревании в декалине при 185 °С. Объясните эти факты.

3. Клавулановая кислота (24) при нагревании в метаноле превращается в пиррол А. Предложите путь реакции.



4. Пеициллин Б вступает в реакцию Виттига со стабилизированными ильндами типа $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CHCO}_2\text{Me}$ (толуол, 110 °С), тогда как простые амиды не реагируют в подобных условиях. Объясните этот факт.



ЛИТЕРАТУРА

1. Deyrup J.A., in *Small Ring Heterocycles, Part 1*, ed. A.Hassner, Wiley-Interscience, New York, 1983, p. 1.
2. Dermer O.C., Ham G.E., *Ethyleneimine and Other Aziridines*, Acad.Press, New York, 1969.
3. Dewar M.J.S., Ford G.P., *J.Am.Chem.Soc.*, 1979, Vol. 101, p. 783.
4. Stamm H., Assithianakis P., Buchilz B., Weiss R., *Tetrahedron Lett.*, 1982, Vol. 234, p. 5021.
5. Bunnett J.F., McDonald R.L., Olsen F.P., *J.Am.Chem.Soc.*, 1974, Vol. 96, p. 2855.
6. Brunn E., Huisgen R., *Tetrahedron Lett.*, 1971, p. 473.
7. Lähti P.M., *Tetrahedron Lett.*, 1983, Vol. 24, p. 2343.
8. Bartok M., Lang K.L., in *The Chemistry of Ethers, Crown Ethers, Hydroxyl Groups and their Sulphur Analogues*, ed. S.Patai, Wiley-Interscience, Chichester, 1980, p.609.
9. Rao A.S., Paknikar S.K., Kirtane J.G., *Tetrahedron*, 1983, Vol. 39, p. 2323.
10. Bartok M., Lang K.L., in *Small Ring Heterocycles, Part 3*, ed. A.Hassner, Wiley-Interscience, New York, 1985, p. 1.

11. *Berti G.*, *Top.Stereochem.*, 1973, Vol. 7, p. 93.
12. *Dryuk V.G.*, *Tetrahedron*, 1976, Vol. 32, p. 2855.
13. *Cocker W., Grayson D.H.*, *Tetrahedron Lett.*, 1969, p. 4451.
14. *Rossiter B.E., Katsuki T., Sharpless K.B.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, Vol. 103, p. 464.
15. *Trost B.M., Melvin L.S.*, *Sulfur Ylides*, Acad.Press, New York, 1975.
16. *Rickborn B., Thummel R.P.*, *J.Org.Chem.*, 1969, Vol. 34, p. 3583.
17. *Mathey F., Muller G.*, *Compt.Rend (C)*, 1977, Vol. 16, p. 572.
18. *Huisgen R.*, *Angew. Chem. Int. Edn. Engl.*, 1977, Vol. 16, p. 572.
19. *Zoller U.*, in *Small Ring Heterocycles*, Part 1, ed. A. Hassner, Wiley-Interscience, New York, 1983, p. 333.
20. *Culvenor C.C., Davies W., Heath N.S.*, *J.Chem.Soc.*, 1949, p. 282.
21. *Trost B.M., Ziman S.D.*, *J.Org.Chem.*, 1973, Vol. 38, p. 32.
22. *Paquette L.A.*, in *Mechanisms of Molecular Migrations*, Vol. 1, ed. B.S. Thyagarajan, Wiley-Interscience, New York, 1968, p. 121.
23. *Nair V.*, in *Small Ring Heterocycles*, Part 1, ed. A.Hassner, Wiley-Interscience, New York, 1983, p. 1.
24. *Carlson R.M., Lee S.Y.*, *Tetrahedron Lett.*, 1969, p. 4001.
25. *Leonard N.J., Zwanenburg B.*, *J. Am.Chem.Soc.*, 1967, Vol. 89, p. 4456.
26. *Hortmann A.G., Robertson D.A.*, *J.Am.Chem.Soc.*, 1972, Vol. 94, p. 2758.
27. *Schmid U., Heimgartner H., Schmid H.*, *Helv. Chim. Acta*, 1979, Bd. 62, S. 160.
28. *Padwa A., Smolanoff J., Tremper A.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, Vol. 97, p. 4682.
29. *Padwa A., Carlsen P.H.J.*, in *Reactive Intermediates*, Vol. 2, ed. R.A. Abramovitch, Plenum, New York, 1982, p. 55. См. также рис. 4.28.
30. *Heine H.W.*, in *Small Ring Heterocycles*, Part 2, ed. A.Hassner, Wiley-Interscience, New York, 1983, p. 547.
31. *Schulz M., West G.*, *J.Prakt.Chem.*, 1970, Bd. 312, S. 161.
32. *Erni B., Khorana H.G.*, *J.Am.Chem.Soc.*, 1980, Vol. 102, p. 3888.
33. *Haddadin M.J., Freeman J.P.*, in *Small Ring Heterocycles*, Part 3, ed. A.Hassner, Wiley-Interscience, New York, 1985, p. 283.
34. *Boyd D.R., Neill D.C., Watson C.G., Jennings W.B.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1975, p. 1813.
35. *Boyd D.R.*, *Tetrahedron Lett.*, 1968, p. 4561.
36. *Polonski T., Chimiak A.*, *Tetrahedron Lett.*, 1974, p. 2453.
37. *Cromwell N.H., Phillips B.*, *Chem. Rev.*, 1979, Vol. 79, p. 331.
38. *Moore J.A., Ayers R.S.*, in *Small Ring Heterocycles*, Part 2, ed. A.Hassner, Wiley-Interscience, New York, 1983, p. 1.
39. *Szmuskowicz J., Kane M.P., Laurian L.G., Chidester C.G., Scahill T.A.*, *J. Org. Chem.*, 1981, Vol. 46, p. 3562.
40. *Recent Advances in the Chemistry of β -lactam Antibiotics*, Royal Society of Chemistry, London, 1981.
41. *Cephalosporins and Penicillins: Chemistry and Biology*, ed. E.H. Flynn, Acad. Press, New York, 1972.
42. *Koppel G.A.*, in *Small Ring Heterocycles*, Part 2, ed. A. Hassner, Wiley-Interscience, New York, 1983, p. 219.
43. *Newall C.E.*, *Chem. Ber.*, 1987, Bd. 23, S. 976.
44. *Christensen B.G.*, *Chem. Ber.*, 1989, Bd. 25, S. 371.
45. *Gavina F., Costero A.M., Andreu M.R.*, *J. Org. Chem.*, 1990, Vol. 55, p. 434.
46. *Meyers A.I., Sowin T.J., Scholz T.J., Ueda Y.*, *Tetrahedron Lett.*, 1987, Vol. 28, p. 5103.
47. *Page M.I.*, *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1987, Vol. 23, p. 165.

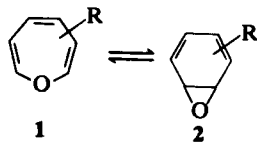
48. *Kobylecki R.J., McKillop A.*, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1976, Vol. 19, p. 215.
49. *Searles S.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, Vol. 73, p. 124.
50. *Kato T.*, *Accounts Chem. Res.*, 1974, Vol. 7, p. 265.
51. *Ficini J.*, *Tetrahedron*, 1976, Vol. 32, p. 1449.
52. *Dittmer D.C., Segerman T.C.*, in *Small Ring Heterocycles*, Part 3, ed. A.Hassner, Wiley-Interscience, New York, 1985, p. 431.
53. *Vegejs E., Hagen J.P.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, Vol. 97, p. 6878.
54. *Schulz R., Schweig A.*, *Tetrahedron Lett.*, 1980, Vol. 21, p. 343.
55. *Meinwald J., Knapp S., Obendorf S.K., Hughes R.E.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, Vol. 98, p. 6643.
56. *Martino P.C., Shevlin P.B.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, Vol. 102, p. 5429.
57. *Friedrich L.E., Lam P.Y.*, *J. Org. Chem.*, 1981, Vol. 46, p. 306.
58. *Dittmer D.C.*, in *New Trends in Heterocyclic Chemistry*, ed. R.B. Mitra, Elsevier, Amsterdam, 1979, p. 130.
59. *Nunn E.E., Warrenner R.N.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1972, p. 818.
60. *Guillemin J.C., Denis J.M., Lablache-Combier A.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, Vol. 103, p. 468.

10.1. ВВЕДЕНИЕ

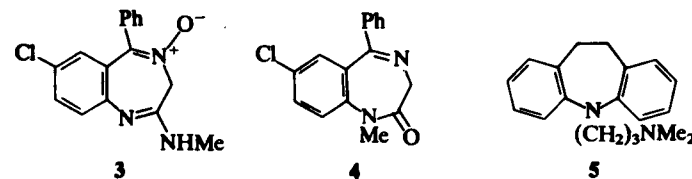
Ненасыщенные семичленные гетероциклы с одним атомом азота, кислорода или серы носят систематические названия азепины, оксепины и тиепины соответственно. Известны тиепины только с объемными заместителями в цикле, тогда как оксепины и 1Н-азепины можно синтезировать.

Молекулы 1Н-азепина и оксепина неполярны, и нет доказательств наличия в них делокализованной системы электронов. Существует значительный контраст в свойствах пиррола и 1Н-азепина, так как азепин представляет собой нестабильный полиен, который легко перегруппировывается в 3Н-таутомер. Это может быть связано с различным числом π -электронов в циклах пиррола и азепина: если бы 1Н-азепин был планарен, его циклическая электронная система содержала бы восемь π -электронов. Было рассчитано, что такая планарная структура обладает отрицательной энергией резонанса по сравнению с ациклической моделью. В связи с этим изучение этих соединений важно для развития концепции ароматичности.

Оксепины 1 находятся в равновесии с бициклическими валентными таутомерами 2 (взаимопревращения происходят в результате шестиэлектронной дисротаторной электроциклической реакции) (обзоры см. [1, 2]). Сам оксепин существует при комнатной температуре в виде неразделимой смеси с бензолксидом, так как энергии активации прямой и обратной реакций достаточно низки [9,1 и 7,2 ккал/моль (38 и 31 кДж/моль) соответственно] [3]. Арилоксиды образуются в качестве интермедиатов при ферментативном окислении ароматических углеводородов, и этот факт стимулировал большое количество работ, посвященных равновесию оксепин – арилоксид.

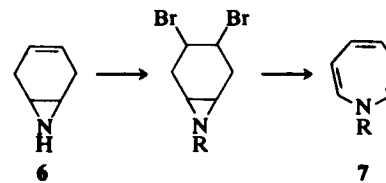


Большим стимулом для разработки методов синтеза и исследования свойств семичленных гетероциклов послужило обнаружение биологической активности бензодиазепинов [4, 5] и дибензоазепинов. Хлордiazепоксид (либриум) (3) и diaзепам (валиум) (4) стали прототипами 1,4-бензодиазепинов, которые используются в качестве транквилизаторов. Все наиболее важные активные соединения этой группы содержат арильный или циклогексильный заместитель в положении 5 и электроноакцепторную группу (обычно хлор) в положении 7. Одним из представителей группы трициклических соединений, которые используют в медицине в качестве антидепрессантов, можно назвать имипрамин (5).

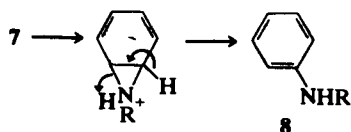


10.2. АЗЕПИНЫ (обзоры см. [6, 7])

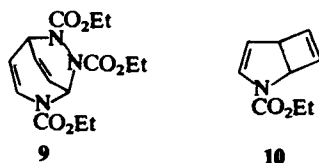
В ряду азепинов наиболее распространены 3Н-производные; 1Н-азепины, не замещенные по атому азота, быстро изомеризуются в 3Н-формы [6, 7]. 1-Замещенные азепины 7 получают из азиридина 6, который, в свою очередь, синтезируют из циклогексадиена-1,4 присоединением иодоизоцианата (см. гл. 9, табл. 9.1). Алкилирование соединения 6 с последующим присоединением брома по двойной связи и дегидробромированием приводит к азепинам. Соединение 7 (R=CO₂Et) может также быть получено термоллизом или фотолизом этилазидоформиата в бензоле. Эта реакция идет через промежуточное образование нитрена, который затем присоединяется к бензольному кольцу. При взаимодействии цианогеназида и сульфонилазидов аналогичным образом получают 1Н-азепины.



1Н-Азепины, в отличие от оксепинов, проявляют слабую склонность к изомеризации в бициклические структуры [8, 9], но валентная изомеризация, очевидно, наблюдается у протонированных 1Н-азепинов, так как они могут быть необратимо превращены в производные бензола **8** при взаимодействии с кислотой.



Полиеновый характер π -электронной системы проявляется в способности к реакциям этилового эфира азепин-1-карбоновой кислоты с активированными диенофилами по положениям С-2 и С-5. Например, с азодикарбоновым эфиром образуется аддукт **9** [10]. При облучении азепин превращается в бициклический таутомер **10** в результате 4π -электронного дисротаторного замыкания цикла [11].



3Н-Азепины могут быть получены при облучении фенилазида в первичных или вторичных аминах. В ходе реакции образуется синглетный фенилнитрен и, предположительно, азириин **11** в качестве интермедиата. Однако циклический кетенимин **12** был обнаружен

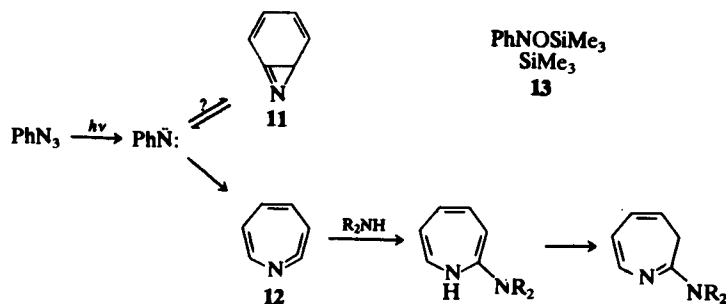


Рис. 10.1. Получение азепинов фотолизом фенилазида.

при низкотемпературном фотолизе фенилазида, и, таким образом, кажется возможным образование азепинов в результате нуклеофильного присоединения к этому интермедиату (рис. 10.1) (обзор см. [12]).

Другие предшественники фенилнитрена также дают азепины; например, при термоллизе N, O-бис(триметилсилил)фенилгидроксиламина (**13**) образуются 3Н-азепины с высокими выходами [13].

10.3. ОКСЕПИНЫ И ТИЕПИНЫ (обзоры см. [12, 14])

Оксепин **1** (R = H) может быть получен с хорошим общим выходом из циклогексадиена-1,4 присоединением брома, эпексидированием и дегидробромированием (рис. 10.2) [3, 15].

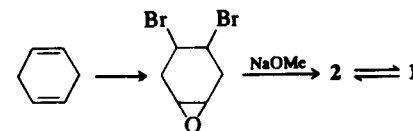
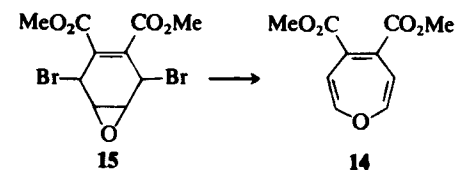


Рис. 10.2. Синтез оксепина.

Оксепин существует в равновесии с бициклическим таутомером **2**, и оба таутомера присутствуют при комнатной температуре. Бензолонксид представляет собой низкоэнергетическую систему [$\Delta H^\circ = 1,7$ ккал/моль (7,1 кДж/моль)], но выигрыш энтропии обусловлен небольшим смещением равновесия в сторону оксепиновой структуры при комнатной температуре за счет раскрытия цикла. Равновесие сдвигается обратно в сторону бензолонксида при низких температурах или в полярных растворителях. Замещенные оксепины можно получить аналогичными методами; 4,5-диметилловый эфир **14**, например, синтезируют дегидробромированием оксирана **15** под действием иодида натрия.



Положение равновесия бензолонксид—оксепин в замещенных оксепинах в значительной степени зависит от природы и расположе-

ния заместителей [12, 16, 17]. 2-Замещенные соединения, особенно с сопряженными электроноакцепторными группами, предпочтительно существуют в форме оксепина, тогда как 3-замещенные – в форме оксида. Эти предпочтительные состояния равновесия нельзя достаточно хорошо описать с помощью резонансной стабилизации таутомерных форм. Например, в 2-ацетилксепине существует возможное сопряжение с кольцевым атомом кислорода, которое невозможно в валентном таутомере. В 3-ацетилксепине сопряженное взаимодействие менее значительно, а таутомерная форма бензолоксида имеет большую резонансную стабилизацию (рис. 10.3).

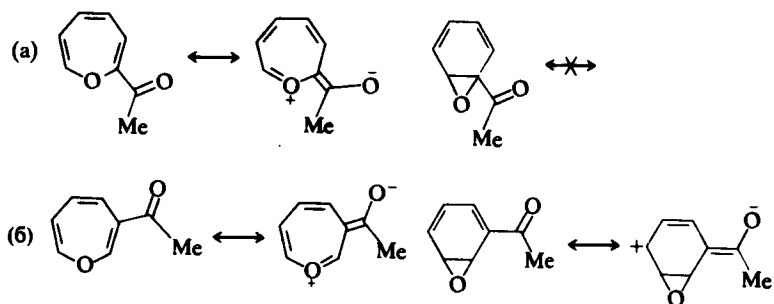
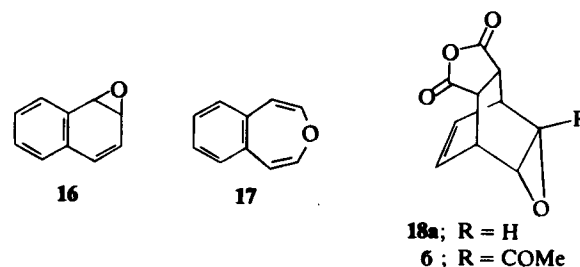


Рис. 10.3. Сопряженное взаимодействие (а) в 2-ацетилксепине и его валентном таутомере, (б) в 3-ацетилксепине и его валентном таутомере.

То же самое можно сказать и о бензоконденсированных аналогах. Например, нафталин-1,2-диоксид (16) существует в бициклической форме и может быть получен энантимерно чистым без какой-либо склонности к рацемизации за счет образования семичленного валентного таутомера, тогда как 2,3-диоксид существует исключительно в виде бензоксепина (17) [17].

Все моноциклические оксепины могут, однако, вступать в реакции в виде своих бициклических таутомеров, даже если это и наименее предпочтительная структура. Например, оксепин легко вступает в реакцию Дильса—Альдера в виде бициклического валентного таутомера с малеиновым ангидридом с образованием аддукта 18а. 2-Ацетилксепин, для которого бициклический таутомер не был обнаружен с помощью спектроскопии ЯМР, все же дает с малеиновым ангидридом циклоаддукт 18б.



Оксепины в виде валентных таутомеров легко перегруппировываются в фенолы в кислых средах. Перегруппировка может включать 1,2-гидридный сдвиг (рис. 10.4), что было доказано с помощью экспериментов с дейтериевой меткой. Аналогично происходит биологическое гидроксирование ароматических соединений, при котором бензолксиды выступают в качестве промежуточных соединений, а их перегруппировка включает 1,2-гидридную миграцию. Эту миграцию иногда называют «НИЗ-сдвиг» (NIH-shift) в честь Национального Института Здоровья США, где она была обнаружена (обзор см. [18]). Оксиранный цикл бициклических таутомеров 2 может быть раскрыт при взаимодействии с азид-ионами и другими «мягкими» нуклеофилами, которые атакуют по положению 2 [19].

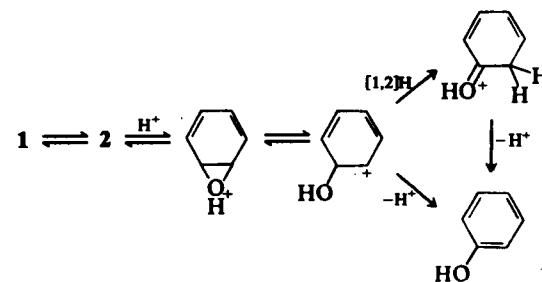
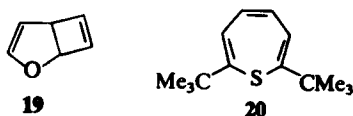


Рис. 10.4. Кислотно катализируемая перегруппировка оксепина.

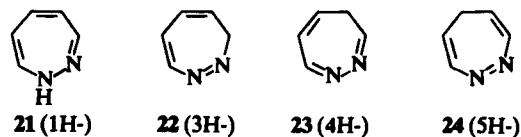
Оксепин подвергается фотохимической валентной изомеризации с образованием таутомера 19, аналогичного тому, который получается при облучении 1-карбэтоксазепина в неполярном растворителе при длине волны 310 нм. При более коротких длинах волн селективно возбуждается таутомерная форма бензолоксида и преимущественно образуется фенол.

Простейшие тиепины термически неустойчивы, так как при нагревании происходит быстрое элиминирование атома серы из бициклического валентного таутомера. Если ингибировать таутомери-зацию какими-нибудь стерическими факторами, выделение тиепинов становится возможным. Так, например, 2,7-ди-*трет*-бутилтиепин (20) термически устойчив, так как наличие объемных заместителей препятствует изомеризации в более затрудненный бензолсульфид [20].



10.4. ДИАЗЕПИНЫ И БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ [6, 7]

Существует три группы моноциклических диазепинов с атомами азота в положениях 1,2, 1,3 и 1,4. Из них наиболее изучены 1,2-диазепины. Таутомеры 1,2-диазепина 21—24 представлены ниже:



Некоторые 1H-1,2-диазепины с электроакцепторными заместителями у атома азота в положении 1 были получены облучением пиридиновых имидов (обзор см. [21]). Циклическая система 1,2-диазепина подобна системе 1H-азепинов: она существует в конфор-

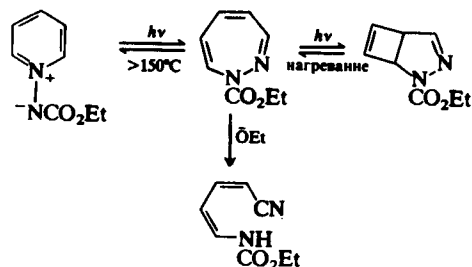


Рис. 10.5. Реакции этилового эфира 1,2-диазепин-1-карбоновой кислоты.

мации лодки и имеет полиолефиновый характер. При нагревании свыше 145 °С 1H-1,2-диазепины превращаются в исходные N-имиды пиридиния, а при взаимодействии с основаниями происходит отщепление активированного протона из положения 3 и раскрытие цикла. Подобно другим циклическим системам этого типа, 1H-1,2-диазепины при облучении могут подвергаться дисротаторной электроциклизации (рис. 10.5).

3H-1,2-Диазепины могут быть получены термической циклизацией ненасыщенных диазосоединений (рис. 10.6) (обзор по 1,7-диполярным циклизациям см. [22]).

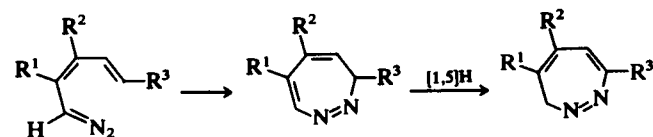
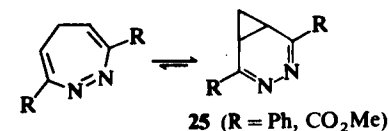


Рис. 10.6. Синтез 3H-1,2-диазепинов.

5H-1,2-Диазепины преимущественно существуют в виде бициклических валентных таутомеров 25, представляющих собой более устойчивые, чем азосоединения, сопряженные азины. Соединение 25 (R = CO₂Me) гигроскопично и при добавлении воды быстро образует ковалентный гидрат по двойной связи углерод—азот [23].



В ряду бензодиазепинов наиболее важны производные системы 1,4-диазепина; с конца 1970-х годов были синтезированы тысячи таких соединений в качестве потенциальных лекарственных препаратов [4, 5]. Циклическая система может быть получена обычными методами из подходящих 1,2-дизамещенных бензолов. Простейший общий метод можно проиллюстрировать на примере синтеза лекарственного препарата клоназепама (рис. 10.7).

Оригинальный метод получения хлордиазепоксида (либриума) представляет собой более сложный процесс. Оксим 26 взаимодействует с хлороацетилхлоридом с образованием N-оксида хиназолина 27 в результате циклизации промежуточного амида. Попытка заместить хлор нуклеофилом, таким, как метиламин, привела к

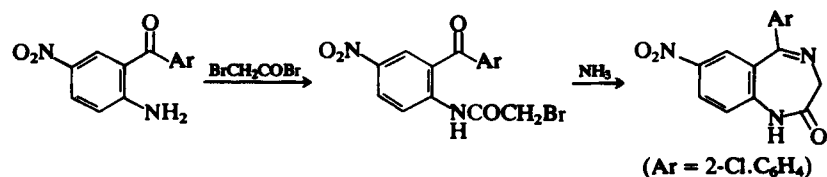


Рис. 10.7. Синтез клозапема.

присоединению последнего к циклической системе с последующим расширением цикла (рис. 10.8).

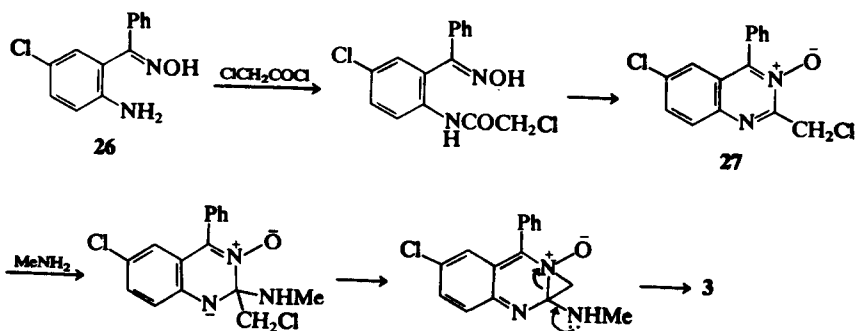


Рис. 10.8. Синтез хлородиазепоксида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Ненасыщенные семичленные гетероциклические соединения представляют собой непланарные полиены, в которых не наблюдается циклической делокализации.

2. Оксепины существуют в равновесии с их бициклическими валентными таутомерами (бензолоксидами); положение равновесия зависит от природы и расположения заместителей. Триепины в основном неустойчивы из-за быстрого элиминирования атома серы из бициклических таутомеров. 1Н-Азепины проявляют слабую склонность к таутомеризации подобным образом. 1Н-Азепины, не замещенные по атому азота, обычно перегруппировываются в более устойчивый 3Н-таутомер. Азепины и бензолксиды вступают в реакции циклоприсоединения подобно *цис*-диенам.

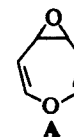
3. 1,4-Бензодиазепины, такие, как хлородиазепоксид и диазепам,

представляют собой важный класс лекарственных препаратов транквилизирующего действия.

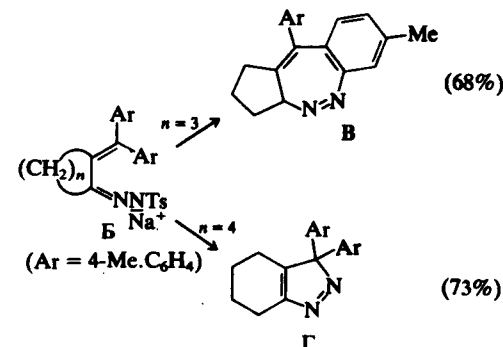
ЗАДАЧИ

1. Предскажите преобладающие таутомерные формы в равновесии оксепина – бензолксид для следующих соединений: а) 2,7-диметилксепин, б) 4,5-диметилксепин, в) 3-хлороксепин и г) антрацен-1,2-оксид.

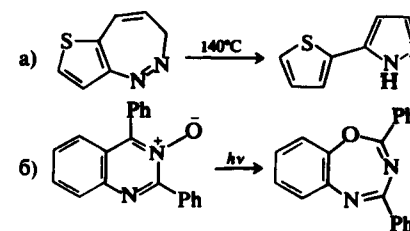
2. Оксиран А не может быть получен прямым эпексидированием оксепина, но его можно синтезировать непрямым путем, первой стадией которого будет реакция Дильса—Альдера. Предложите подходящий реагент Дильса—Альдера и последовательность превращений оксепина в соединение А.

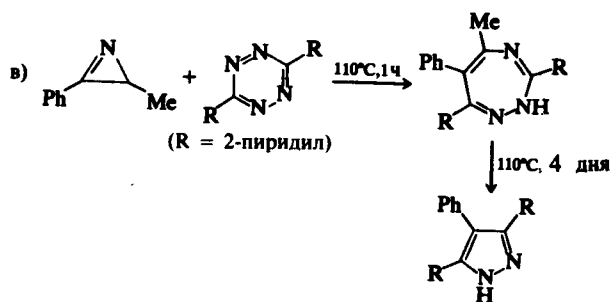


3. Покажите, каким образом при термоллизе солей тозилгидразона Б образуются циклические азосоединения В и Г, и объясните различие в течении этих двух процессов.



4. Объясните следующие превращения:





ЛИТЕРАТУРА

1. Shirwaiker G.S., Bhatt M.V., Adv.Heterocycl.Chem., 1985, Vol. 37, p. 67.
2. Boyd D.R., Jerina D.M., in Small Ring Heterocycles, Part 3, ed. A.Hassner, Wiley-Interscience, New York, 1985, p. 197.
3. Vogel E., Günther H., Angew. Chem. Int. Edn. Engl., 1967, Vol. 6, p. 385.
4. Sternbach L.H., J. Med. Chem., 1979, Vol. 22, p. 1.
5. Williams M., J. Med. Chem., 1983, Vol. 26, p. 619.
6. Gagan J.M.F., in Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 2nd Edn., Vol. IVK, ed. S. Coffey, Elsevier, Amsterdam, 1979, p. 195.
7. Smalley R.K., in Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 4, ed. P.G.Sammes, Pergamon, Oxford, 1979, p. 582.
8. Paquette L.A., Angew. Chem. Int. Edn. Engl., 1971, Vol. 10, p. 11.
9. Günther H. et al., Chem. Ber., 1973, Bd. 106, S. 984.
10. Murphy W.S., Raman K.P., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1977, p. 1824.
11. Paquette L.A., Barrett J.H., J. Am. Chem. Soc., 1966, Vol. 88, p. 1718.
12. Scriven E.F.V., Turnbull K., Chem. Rev., 1988, Vol. 88, p. 297.
13. Tsui F.P., Chang Y.H., Vogel T.M., Zon G., J. Org. Chem., 1976, Vol. 41, p. 3381.
14. Rosowsky A., in Seven-membered Heterocyclic Compounds Containing Oxygen and Sulfur, Wiley-Interscience, New York, 1972.
15. Lewars E.G., Morrison G., Can. J. Chem., 1977, Vol. 55, p. 966.
16. Hayes D.M., Nelson S.D., Garland W.A., Kollman P.A., J. Am. Chem. Soc., 1980, Vol. 102, p. 1255.
17. Boyd D.R., Stubbs M.E., J. Am. Chem. Soc., 1983, Vol. 105, p. 2554.
18. Daly J.W., Jerina D.M., Witkop B., Experientia, 1972, Vol. 28, p. 1129.
19. Jeffrey A.M. et al., J. Am. Chem. Soc., 1974, Vol. 96, p. 6929.
20. Yamamoto K. et al., Tetrahedron Lett., 1982, Vol. 23, p. 3195.
21. Snieckus V., Streith J., Accounts Chem. Res., 1981, Vol. 14, p. 348.
22. Zecchi G., Synthesis, 1991, p. 181.
23. Steigel A., Sauer J., Kleier D.A., Binsch G., J. Am. Chem. Soc., 1972, Vol. 94, p. 2770.

11. НОМЕНКЛАТУРА

11.1. ВВЕДЕНИЕ

На протяжении всех предыдущих глав гетероциклические соединения обозначались систематическими или «признанными» тривиальными названиями. Эти названия представляют собой примеры только двух из многочисленных различных систем номенклатуры, используемых для гетероциклических соединений. Даже в текущей литературе можно встретить три или четыре различных названия для какого-нибудь одного соединения. В таких случаях полезно уметь установить структуру по названию, если оно систематическое, и быть в состоянии определить, какое из различных названий предпочтительно.

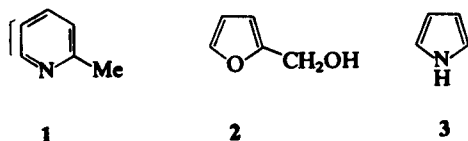
Наиболее последовательная номенклатура основана на названиях, аналогичных названиям циклических углеводородов. Такой подход был рекомендован для гетероциклических соединений [1], но пока не нашел широкого применения. Эта система номенклатуры кратко описана в разд. 11.5. Номенклатурная система, наиболее часто используемая особенно для ароматических гетероциклов, представляет собой гибрид из тривиальных и систематических названий с использованием стандартных префиксов и суффиксов (система Ганча — Видмана). Эти системы будут описаны в разд. 11.2 — 11.4. Авторитетным источником информации о номенклатуре гетероциклических соединений служит ряд рекомендаций, опубликованных Международным союзом чистой и прикладной химии (International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC) [2]. Эти рекомендации были обобщены и интерпретированы в обзорной статье [3].

Материал, представленный в данной главе, в основном поможет разобраться в том, как в настоящее время принято называть гетероциклические системы. Разд. 11.4 содержит введение в метод наименования более сложных конденсированных систем. В конце главы приведено несколько упражнений для тех, кто хочет попрактиковаться в использовании различных номенклатурных систем. Принятые в настоящее время системы названий и нумерации для

гетероциклических соединений можно найти, используя The Ring Index [4] и Chemical Abstracts.

11.2. ТРИВИАЛЬНЫЕ НАЗВАНИЯ ПРОСТЕЙШИХ ЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

На заре органической химии названия соединениям давались в зависимости от того, как они были обнаружены, обычно до изучения их структуры. Такой подход применяют и сегодня, особенно для новых природных соединений. В этих названиях за основу принимают либо источник этого соединения, либо одно из его характерных свойств. Например, метилпиридины, такие, как соединение 1, имеют тривиальное название «пиколин», в основе которого лежит латинское слово *picatus*, означающее «покрытый дегтем», так как соединения были выделены из каменноугольной смолы. Спирт 2 был назван «фурфурол», что означает «масло из отрубей», так как он был получен из отрубей. Название «пиррол» для соединения 3 происходит от греческого слова «огненно-красный», характеризующего цвет, в который окрашивается сосновая древесина, если ее окунуть в соляную кислоту.



Эти тривиальные названия не содержат информации о структуре и от них постепенно отказываются. В настоящее время только около шестидесяти тривиальных и полутривиальных названий «признаны» системой IUPAC. Из трех упомянутых выше наименований признан только пиррол. Однако эти тривиальные названия важны, так как на их основе конструируются более системные названия для производных и полициклических соединений. Тривиальные названия интересующих нас циклических соединений можно найти в указателях Chemical Abstracts и в предыдущих главах этой книги. Примеры тривиальных названий приведены в табл. 11.1, а полный список представлен в работах [2, 3]. Нумерация атомов в этих системах обычно начинается с гетероатома и продолжается последовательно по кругу, а для полициклических систем нумерация начинается с атома, следующего после места соединения циклов. В табл. 11.1 нумерация приведена для наиболее сложных случаев.

Таблица 11.1. Примеры гетероциклов с «признавыми» тривиальными названиями

| | | | | | |
|-------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| | | | | | |
| пиррол ^а | фуран | тиофен | пиразол ^а | имидазол ^а | фуразан |
| | | | | | |
| пиридин | пиридазин | пиримидин | пиазин | пиран ^б | |
| | | | | | |
| индол ^а | изоиндол ^б | индазол ^а | пурин ^а | индолизин | |
| | | | | | |
| хинолин | изохинолин | хиназолин | птеридин | хинолизин | |
| | | | | | |
| карбазол ^а | феназин | фенотиазин ^д | фенантридин | | |
| | | | | | |
| пирролидин ^е | пиперидин ^е | пиперазин ^е | морфолин ^е | хроман ^е | |

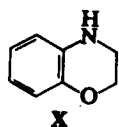
^а Представлен 1Н-таутомер.

^б 2Н-Таутомер.

^в 9Н-Таутомер.

^г 4Н-Таутомер.

^д 10Н-Таутомер.



Продолжение табл. 11.1

^c Названия этих насыщенных гетероциклов не используются для конденсированных систем; например, соединение X называют 3,4-дигидро-2Н-1, 4-бензоксазин, а не бензоморфолин.

11.3. СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ НОМЕНКЛАТУРА (ГАНЧА — ВИДМАНА) ДЛЯ МОНОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Систематическая номенклатура, наиболее широко используемая для моноциклических гетероциклов, основана на системе, введенной Ганчем и Видманом в прошлом веке. С тех пор она была несколько раз пересмотрена и расширена, последняя редакция датируется 1983 г. [5]. По этой системе название гетероцикла строится путем объединения префикса, обозначающего присутствующие гетероатомы, и корня, указывающего на размер цикла и на то, насыщенный он или нет. Список наиболее употребимых префиксов приведен в табл. 11.2 (более полный список см. [3] и [5]), а корни названий — в табл. 11.3. До пересмотра системы в 1983 г. в ней существовали также корни, обозначающие частично насыщенные циклы, но в дальнейшем их решили не использовать. Корни названий, обозначающих ненасыщенные циклы, используют для соединений с максимальным числом (некумулятивных) двойных связей, а корни названий, обозначающие «насыщенные» циклы, — для циклов без двойных связей.

Таблица 11.2. Система Ганча — Видмана: префиксы

| Элемент | Валентность | Префикс ^a |
|----------|-------------|----------------------|
| Кислород | II | Окса |
| Сера | II | Тиа |
| Селен | II | Селена |
| Теллур | II | Теллура |
| Азот | III | Аза |
| Фосфор | III | Фосфа |
| Мышьяк | III | Арса |
| Кремний | IV | Сила |
| Германий | IV | Герма |
| Бор | III | Бора |

^a Последняя буква «а» опускается, если за префиксом следует гласная буква.

Таблица 11.3. Система Ганча — Видмана: корни слов

| Размер цикла | Ненасыщенный цикл | Насыщенный цикл |
|--------------|-------------------|-------------------|
| 3 | ирен ^a | иран ^b |
| 4 | ет | етан ^b |
| 5 | ол | олан ^b |
| 6 | ии ^b | иан ^г |
| 7 | епии | епан |
| 8 | оции | окан |
| 9 | оииии | оиан |
| 10 | ещии | екан |

^a Корень «ирии» обычно используют для обозначения трехчленных циклов с атомом азота.

^b Корни «ириди», «етидии» и «олидин» — для ненасыщенных циклов, содержащих атом азота.

^c Корень «инии» — для некоторых фосфор-, мышьяк- и борсодержащих гетероциклов; см. [5].

^г Корень «ан» используется, если следует непосредственно за префиксом «окс», «ти», «селен» или «теллур».

Если в молекуле соединения имеется два или более различных гетероатомов, префиксы перечисляются в том порядке, в каком они приведены в табл. 11.2. Два или более гетероатома одного типа обозначаются приставками «ди», «три» и т.д. Нумерация начинается со старшего гетероатома (см. табл. 11.2). Некоторые примеры систематически названных гетероциклов приведены на рис. 11.1.



Рис. 11.1. Примеры систематически названных гетероциклов.

Следующая проблема возникла с циклическими системами, которые при максимальном числе двойных связей все же содержат насыщенный атом в кольце. Положение этого атома обозначается цифрой с префиксом Н- как часть названия циклической системы. Если существует возможность различной нумерации, определяемому положению присваивается наименьший номер. Некоторые примеры приведены на рис. 11.2.

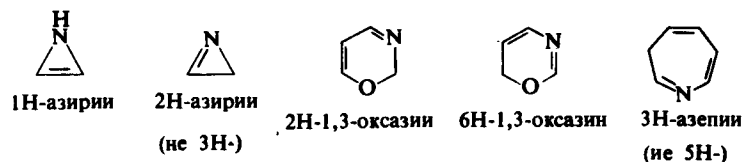


Рис. 11.2. Систематические названия с «определяемым водородом».

Эти названия не заменяют признанных тривиальных, приведенных в табл. 11.1; например, соединение 3 предпочтительнее называть «1H-пирролом», чем «1H-азолом» согласно систематике Ганча – Видмана.

11.4. НАЗВАНИЯ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Огромное число гетероциклов содержит два или более конденсированных циклов. Некоторые из них имеют признанные тривиальные названия (табл. 11.1), подавляющее же большинство не имеет таковых. При наименовании конденсированных циклических систем их как бы разбивают на составные части. Название затем строится из названий индивидуальных циклов. Два примера приведены на рис. 11.3.

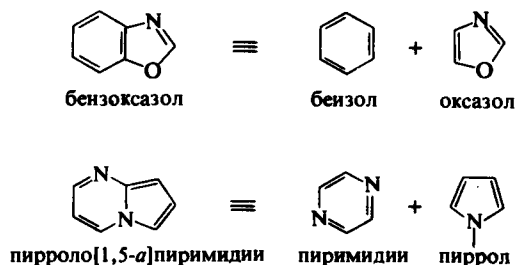


Рис. 11.3. Примеры наименования конденсированных циклических систем из названий индивидуальных циклических систем.

Систематические названия известных конденсированных циклических систем можно найти в The Ring Index [4], который содержит список циклических структур в порядке увеличения размера цикла, в соответствии с числом и типом присутствующих атомов. Приведенные ниже параграфы представляют собой основное руководство в номенклатуре конденсированных циклических систем.

1. Названия компонентов конденсированной системы выбрать, если возможно, из списка «признанных» тривиальных названий [2]. Выбрать больший компонент (например, «индол», а не «пиррол», если в полициклической системе присутствует индольный фрагмент). Если моноциклический компонент не имеет тривиального названия, следует использовать систематическое название из табл. 11.2 и 11.3.

2. Если система состоит из двух (или более) отдельно называемых компонентов, необходимо выбрать *один в качестве основного* для составления названия. Например, «пиримидин» – основной компонент названия второй циклической системы, приведенной на рис. 11.3. Схема показывает, какова должна быть последовательность определения основных компонентов.

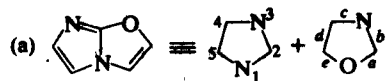
3. Второй компонент добавляется к основному в виде префикса. Этот префикс образуется добавлением к названию циклической системы буквы «о». Так, «пиазин» становится «пиазино» и т.д. Существует несколько исключений, которые перечислены в табл. 11.4.

Таблица 11.4. Нестандартные префиксы в названиях конденсированных соединений

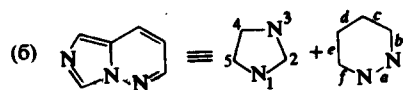
| Гетероцикл | Префикс |
|------------|---------|
| Изохинолин | Изохино |
| Имидазол | Имидазо |
| Пиридин | Пиридо |
| Тиофеи | Тиено |
| Фуран | Фуру |
| Хинолин | Хино |

4. Связи, образующие циклическую систему *основного компонента*, обозначаются буквами: *a, b, c* и т.д., начиная со стороны, обычно нумеруемой как 1,2. Атомы циклической системы *второго компонента* нумеруются обычным образом. Место соединения двух циклов обозначается соответствующими буквой и цифрами, причем номера второго компонента перечисляются в той последовательнос-

ти, в которой они находятся в основном компоненте. Два примера приведены на рис. 11.4.



Основной компонент — оксазол (пункт 6 на схеме) и циклы соединены по стороне *b* оксазола и стороне 1,2 имидазола. Атом в положении 2 имидазола расположен перед атомом в положении 1 на стороне *b* системы оксазола. Соединение называется имидазо[2,1-*b*]оксазол.



Основной компонент — пиридазин (пункт 4 на схеме) и циклы соединены по стороне *b* пиридазина и стороне 1,5 имидазола. Атом в положении 1 имидазола расположен перед атомом в положении 5 на стороне *b* системы пиридазина. Соединение называется имидазо[1,5-*b*]пиридазин.

Рис. 11.4. Примеры, иллюстрирующие метод определения места соединения циклов.

5. Нумерация в конденсированных системах проводится независимо от вышеперечисленных действий и обычно начинается с атома, соседнего с местом сочленения циклов, но так, чтобы у гетероатома был наименьший, по возможности, номер. В двусмысленных случаях атомам присваиваются номера тем меньше, чем выше они находятся в табл. 11.2. «Определяемый водород» нумеруется так же, как в моноциклических системах. Примеры нумерации приведены на рис. 11.5.

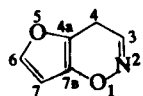


Рис. 11.5. Нумерация в молекуле 4Н-фуоро[2,3-*e*]-1,2-оксазина. При такой нумерации гетероатомы имеют наименьшую сумму номеров (1, 2 и 5).

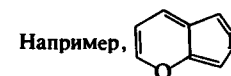
СХЕМА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСНОВНОГО КОМПОНЕНТА КОНДЕНСИРОВАННЫХ СИСТЕМ

Присутствует ли в молекуле только один компонент, содержащий азот?

НЕТ



ДА: Выберите его за основной компонент [в полициклических системах выберите наибольший азотсодержащий компонент с тривиальным названием (например, индол, а не пиррол)].



основной компонент — пиррол

Отсутствует ли атом азота в обоих циклах?

НЕТ



ДА: Выберите цикл, содержащий гетероатом, расположенный выше в табл. 11.2.



основной компонент — фуран

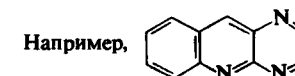
(Если циклы содержат одинаковые гетероатомы, переходите к пункту 3.)

Состоит ли молекула из более чем двух циклов?

НЕТ



ДА: Выберите компонент, содержащий большее число циклов.



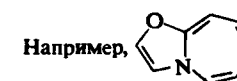
основной компонент — хинолин

Состоит ли молекула из двух циклов разных размеров?

НЕТ



ДА: Выберите больший.



основной компонент — азепин

Содержат ли циклы различное число гетероатомов?

НЕТ



ДА: Выберите цикл с большим числом гетероатомов.



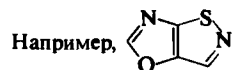
основной компонент — изоксазол

6. Существует ли разница между гетероатомами, входящими в оба цикла?

НЕТ

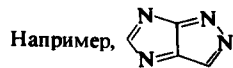


ДА: Выберите цикл с большим порядковым номером гетероатомов, согласно табл. 11.2.



основной компонент – оксазол

7. Выберите за основной компонент цикл, у которого гетероатомы имеют наименьшие порядковые номера (до объединения двух циклов).



основной компонент – пиразол

11.5. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ НОМЕНКЛАТУРА

Номенклатура, альтернативная систематической, основывается на замещении одного или более атомов углерода в карбоцикле гетероатомами. Соответствующую углеродсодержащую циклическую систему называют согласно правилам IUPAC [2], а гетероатомы обозначают с помощью префиксов. Префиксы, приведенные в табл. 11.2, также используют и в заместительной номенклатуре. Этот метод представляет собой более систематический подход к названию гетероциклических соединений, так как требует минимальной переработки правил, уже разработанных для карбоциклов. Несмотря на это, такая номенклатурная система используется в настоящее время в основном для гетероциклов, содержащих необычные гетероатомы, для мостиковых и спироциклических систем. Этот метод может быть также применим для сложных конденсированных систем в случае, если это не удастся сделать с помощью номенклатуры Ганча—Видмана. Некоторые примеры использования заместительной номенклатуры приведены на рис. 11.6.



азабензол



1,3-диазабензол



силабензол



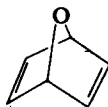
1-аза-4-фосфабензол



оксациклопентаи



1,4-дитианциклогексадиен-2,5



7-оксабicyclo[2.2.1]гептадиен-2,5

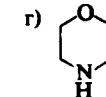
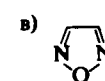
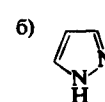
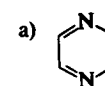
Рис. 11.6. Примеры систематических названий, использующих заместительную номенклатуру.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время для гетероциклических соединений в основном используют три типа названий: 1) тривиальные названия для ограниченного числа наиболее распространенных гетероциклов; 2) систематические названия, основанные на использовании стандартных префиксов и корней слов, которые применяют для моноциклических и конденсированных систем; 3) систематические названия, основанные на номенклатуре аналогичных карбоциклических соединений.

ЗАДАЧИ

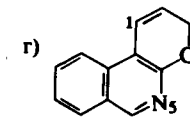
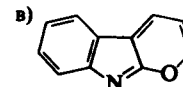
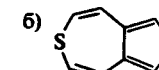
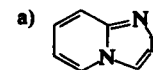
1. Назовите следующие соединения, используя 1) тривиальные названия, 2) номенклатуру Ганча—Видмана и 3) заместительную номенклатуру:



2. Нарисуйте структуры следующих соединений: а) 1,8-дизаанафталина, б) 1-окса-2-азациклобутена-2, в) селенациклопентана и г) 1-триа-3-азациклогептатриена.

3. Нарисуйте структуры следующих соединений: а) 2Н-1,2-бензоксазина, б) тиено[3,4-*b*]фурана, в) фуоро[3,2-*d*]пиримидина, и г) 4Н-[1,3]триазино[3,4-*a*]азепина.

4. Назовите следующие соединения, согласно номенклатуре Ганча—Видмана:



ЛИТЕРАТУРА

1. Nomenclature of Organic Compounds, ed. J. H. Fletcher, O. C. Dermer and R. B. Fox, Am. Chem. Soc. Advan. In Chem Ser., No. 126, 1974.
2. IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry, Definitive rules, sections A to H, Pergamon Press, Oxford, 1979.
3. McNaught A.D., Adv.Heterocycl.Chem., 1976, Vol. 20, p.175.
4. Patterson A.M., Capell L.T., The Ring Index, 2nd Edn., Am.Chem.Soc., 1960.
5. IUPAC Commission on Nomenclature of Organic Chemistry, Pure Appl.Chem., 1983, Vol. 55, p. 409.

ГЛАВА 2

1. *Jorgensen W.L., Salem L.*, The Organic Chemist's Book of Orbitals, Acad.Press, New York, 1973.
2. Б, Г.
3. *Lange W., Hass W., Schmickler H., Vogel E.*, Heterocycles, 1989, Vol. 28, p. 633.
4. *Morris J.L., Rees C.W.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1987, p. 211.
5. *Vogel E., Röhrig P., Sicken M., Herrmann A., Pohl M., Schmickler H., Lex J.*, Angew. Chem. Int. Edn. Engl., 1989, Vol. 28, p. 1651.

ГЛАВА 3

2. *Montanari F., Moretti I., Torre G.*, Gazz. chim. ital., 1973, Vol. 103, p. 681.
3. *Fahr E., Fischer W., Jung A., Sauer L., Mannschreck A.*, Tetrahedron Lett., 1967, p. 161.
4. *Nelsen S.F.*, Accounts Chem.Res., 1978, Vol. 11, p. 14.
5. *Quast H., Eckert P.*, Ann., 1974, S. 1727.
7. а) *Douglass J.E., Ratliff T.B.*, J. Org. Chem., 1968, Vol. 33, p. 355; б) *Huisgen R., Kolbeck W.*, Tetrahedron Lett., 1965, p. 783; в) *Leonard N.J., Klainer J.A.*, J. Org. Chem., 1968, Vol. 33, p. 4269.
8. *Schwesinger R., Missfeldt M., Peters K., von Schnering H.G.*, Angew. Chem. Int. Edn. Engl., 1987, Vol. 26, p. 1165.

ГЛАВА 4

1. а) *Brodrick A., Wibberley D.G.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1975, p. 1910; б) *Lalloz L., Caubere P.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1975, p. 745; в) *Padwa A., Dehm D.*, J. Org. Chem., 1975, Vol. 40, p. 3139; г) *Holand S., Epsztein R.*, Bull. soc. chim. Fr., 1971, p. 1694; д) *Anderson C.D., Sharp J.T., Sood H.R., Strathdee R.S.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1975, p. 613; е) *Chavdarian C.G., Sanders E.B., Bassfield R.L.*, J. Org. Chem., 1982, Vol. 47, p. 1069.
2. Требуемые реагенты: а) $\text{HN}=\text{CHNH}_2$, б) PhNHNH_2 , в) $\text{CH}_2(\text{CN})_2$, г) PhCHNCICOPh , д) $\text{HC}\equiv\text{CCO}_2\text{Me}$.
3. 1,3-Диполярные компоненты: а) $\text{PhCH}=\text{N}^+\text{MeO}^-$, б) $\text{Ph}=\text{N}^+\text{CHAr}$, в) $\text{PhC}=\text{N}^+\text{S}^-$, г) 3-Ме-Рy-1-оксид, д) PhCHN_2 , е) нитрилоксид (*Confalone P.N., Pizzolato G., Confalone D.L., Uskokovic M.R.*, J. Am. Chem. Soc., 1980, Vol. 102, p. 1954).
4. а) *Meyer H.*, Ann., 1981, S. 1534; б) *Simchen G., Entenmann G.*, Angew. Chem. Int. Edn. Engl., 1973, Vol. 12, p. 119; в) *Weinreb S.M., Khatri N.A., Shringarpure J.*, J. Am. Chem. Soc., 1979, Vol. 101, p. 5073; г) *Harcourt D.N., Taylor N., Waigh R.D.*, J. Chem. Res.(S), 1978, p. 154; д) *Tsuchiya T., Kaneko C., Igeta H.*, J. Chem. Soc.,

ГЛАВА 5

Chem. Commun., 1975, p. 528; е) *Vedejs E., Meier G.P.*, Tetrahedron Lett., 1975, p. 4185; ж) *Rossi E., Celentano G., Stradi R., Strada A.*, Tetrahedron Lett., 1990, Vol. 31, p. 903; з) *Grigg R., Gunaratne H.Q.N.*, Tetrahedron Lett., 1983, Vol. 24, p. 1201; и) *Parker K.A., Spero D.M., Van Epp J.*, J. Org. Chem., 1988, Vol. 53, p. 4628. к) *Grigg R., Dorriy M.J., Malone J.F.*, Tetrahedron Lett., 1990, Vol. 31, p. 1343; л) *Ruffer U., Breitmaier E.*, Synthesis, 1989, p. 623.

1. *Scott A.I. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1974, Vol. 96, p. 8054.
3. *Leshner G.Y. et al.*, J. Med. Pharm. Chem., 1962, Vol. 5, p. 1063.
4. *Reisch J.*, Chem. Ber., 1964, Bd. 97, S. 2717.
7. *Anker R.M., Cook A.H.*, J. Chem. Soc., 1946, p. 117.
8. а) *Abramovitch R.A. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1976, Vol. 98, p. 5671; б) *Baradarani M.M., Joule J.A.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1980, p. 72; в) *Sanders G.M., van Dijk M., den Hertog H.J.*, Rec.Trav.Chim., 1974, Vol. 93, p. 273; г) *Bunting J.W., Meathrel W.G.*, Org. Prep. Proced. Int., 1972, Vol. 4, p. 9; д) *Yamanaka H. et al.*, Chem. Pharm. Bull., 1981, Vol. 29, p. 1056; е) *Brown B.R., Hammick D.L.*, J. Chem. Soc., 1949, p. 173; ж) *Tsuchiya T. et al.*, Chem. Pharm. Bull., 1980, Vol. 28, p. 2602; з) *Hafner K., Kaiser H.*, Org. Synth., Coll. Vol. V, 1973, p. 1088; и) *Minter D.E., Re M.E.*, J. Org. Chem., 1988, Vol. 53, p. 2653; к) добавление бутиллития (*Thomas E.W.*, J. Org. Chem., 1986, Vol. 51, p. 2184); литирование по С-3 (*Trecoart F., Mallet M., Marsais F., Queguiner G.*, J. Org. Chem., 1988, Vol. 53, p. 1367). (Эти условия меняются, поскольку литирование диэтиламидом лития происходит быстро, но обратимо, тогда как литирование метиллитием – медленно, но необратимо); л) *Venkataraman H., Cha J.K.*, Tetrahedron Lett., 1989, Vol. 30, p. 3509.
9. *King J.A., Donohue P.E., Smith J.E.*, J. Org. Chem., 1988, Vol. 53, p. 6145 (вы должны уметь сделать выбор между двумя возможными структурами в соответствии с данными, приведенными в задаче).

ГЛАВА 6

3. а) *Von Maltzan B.*, Angew. Chem. Int. End. Engl., 1982, Vol. 21, p. 785; б) *Szmuzkovicz J.*, J. Am. Chem. Soc., 1957, Vol. 79, p. 2819; в) *Devincenzis G., Mencarelli P., Stegel F.*, J. Org. Chem., 1983, Vol. 48, p. 162.
4. а) 2-, б) 5-, в) 4-, г) 5-, д) 3-, е) смесь 4-, 5-, 6- и 7-, ж) 3-.
5. а) *Neidlein R., Jeromin G.*, Chem. Ber., 1982, Bd. 115, S. 714; б) *Weiss C.D.*, J. Org. Chem., 1962, Vol. 27, p. 3693; в) *Schreiber S.L., Hoveyda A.H., Wu H.-J.*, J. Am. Chem. Soc., 1983, Vol. 105, p. 660; г) *Divald S., Chun M.C., Joulie M.M.*, J. Org. Chem., 1976, Vol. 41, p. 2835.
6. *Bonnett R., White J.D.*, Proc. Chem. Soc., 1961, p. 119.
7. *Johansen J.E., Christie B.D., Rapoport H.*, J. Org. Chem., 1981, Vol. 46, p. 4914.
8. *Albright J.D., Snyder W.R.*, J. Am. Chem. Soc., 1959, Vol. 81, p. 2239.
9. *Sheradsky T.*, Tetrahedron Lett., 1970, p. 25.
10. *Wallace D.M., Smith K.M.*, Tetrahedron Lett., 1990, Vol. 31, p.7265.

ГЛАВА 7

1. а) Miller G.W., Rose F.L., J. Chem. Soc., 1965, p. 3357; б) Cook L.S., Wakefield B.J., Tetrahedron Lett., 1979, p. 1241.
2. а) См. 3; б) Ager I.R., Harrison D.R., Kennewell P.D., Taylor J.B., J. Med. Chem., 1977, Vol. 20, p. 379.
3. McCall J.M., Tenbrink R.E., Ursprung J.J., J. Org. Chem., 1975, Vol. 40, p. 3304.
4. Yoneda F., Sakuma Y., Ichiba M., Shinomura K., J. Am. Chem. Soc., 1976, Vol. 98, p. 830.
5. а) Pratt R.F., Kraus K.K., Tetrahedron Lett., 1981, Vol. 22, p. 2431; б) Girke W.P.K., Chem. Ber., 1979, Bd. 112, S. 1; в) Lont P.J., van der Plas H.C., Rec. Trav. Chim., 1973, Vol. 92, p. 311; 1971, Vol. 90, p. 207; г) Rykowski A., van der Plas H.C., Rec. Trav. Chim., 1975, Vol. 94, p. 204; д) Albert A., Prendergast W., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1973, p. 1794; е) См. [79] в гл. 7; ж) Coates W.J., McKillop A., Heterocycles, 1989, Vol. 29, p. 1077; з) Kress T.J., J. Org. Chem., 1985, Vol. 50, p. 3073 (механизм не установлен; попытайтесь образовать ковалентный гидрат с последующим N-оксидированием (пиримидон) или эпоксицированием (имидазол)).

ГЛАВА 8

1. Zefirov N.S., Kozhushkov S.I., Kuznetsova T.S., Tetrahedron, 1982, Vol. 38, p. 1693.
2. Wasserman H.H., Vinick F.J., J. Org. Chem., 1973, Vol. 38, p. 2407.
3. Büchi G., Vederas J.C., J. Am. Chem. Soc., 1972, Vol. 94, p. 9128.
4. Staab H.A., Angew. Chem. Int. Edn. Engl., 1962, Vol. 1, p. 351.
5. а) Habraken C.L., Poels E.K., J. Org. Chem., 1977, Vol. 42, p. 2893; б) Brown D.J., Ghosh P.B., J. Chem. Soc. (B), 1969, p. 270; в) Stanovnik B., Tisler M., Croat. Chim. Acta, 1965, Vol. 37, p. 17; г) Boulton A.J., Coe D.E., Tsoungas P.G., Gazz. chim. ital., 1981, Vol. 111, p. 167; д) Parry K.P., Rees S.W., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1971, p. 833.
6. а) Ruccia M., Vivona N., Cusmano G., Tetrahedron, 1974, Vol. 30, p. 3859; б) Hoff S., Blok A.P., Rec. Trav. Chim., 1974, Vol. 93, p. 317; в) Baines K.M., Rourke T.W., Vaughan K., Hooper D.L., J. Org. Chem., 1981, Vol. 46, p. 856; г) Godfrey L.E.A., Kurzer F., J. Chem. Soc., 1963, p. 4558; д) Gilchrist T.L., Gymer G.E., Rees C.W., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1973, p. 555; е) См. [138] в гл. 8.
7. Gotthardt H., Huisgen R., Bayer H.O., J. Am. Chem. Soc., 1970, Vol. 92, p. 4340.
8. Kristinsson H., Winkler T., Helv. Chim. Acta, 1983, Bd. 66, S. 1129.

ГЛАВА 9

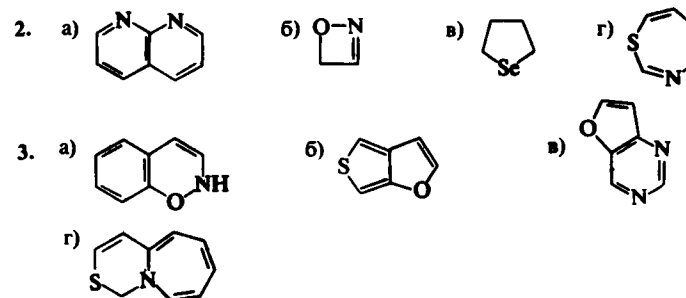
1. а) Foglia T.A., Gregory L.M., Maerker G., Osman S.F., J. Org. Chem., 1971, Vol. 36, p. 1068; б) Hein H.W., King D.C., Portland L.A., J. Org. Chem., 1966, Vol. 31, p. 2662; в) Clark R.E., Clark R.D., J. Org. Chem., 1977, Vol. 42, p. 1136; г) Prewo R., Bieri J.H., Widmer U., Heimgartner H., Helv. Chim. Acta, 1981, Bd. 64, S. 1515; д) Vedejs E., Fuchs P.L., J. Am. Chem. Soc., 1973, Vol. 95, p. 822; е) Searles S., Hays H.R., Lutz E.F., J. Org. Chem., 1962, Vol. 27, p. 2832.
2. Isomura K., Ayabe G.-I., Hatano S., Taniguchi H., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1980, p. 1252.
3. Davies J.S., Howarth T.T., Tetrahedron Lett., 1982, Vol. 23, p. 3109.
4. Gilpin M.L., Harbridge J.B., Howarth T.T., King T.J., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1981, p. 929.

ГЛАВА 10

1. См. [16, 17] в гл. 10.
2. Rastetter W.H., J. Am. Chem. Soc., 1976, Vol. 98, p. 6350.
3. Sharp J.T., Findlay R.H., Thorogood P.B., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1975, p. 102.
4. а) Tsuchiya T., Enkaku M., Sawanishi H., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, p. 568; б) Field G.H., Sternbach L.H., J. Org. Chem., 1968, Vol. 33, p. 4438; в) Anderson D.J., Hassner A., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1974, p. 45.

ГЛАВА 11

1. а) — пиразин (1), 1,4-дiazин (2), 1,4-дiazабензол (3); б) — пиразол (1), 1H-1,4-дiazол (2), 1,2-дiazациклопентадиен-2,4 (3); в) — фуразан (1), 1,2,5-оксадiazол (2), 1-окса-2,5-дiazациклопентадиен-2,4 (3); г) — морфолин (1), 1,4-оксазинан (2), 1-окса-4-азациклогексан (3).



4. а) 1,2,4-Триазоло[4,3-а]пиридин; б) трипино[4,5-с]фуран; в) пирано[2,3-б]индол; г) 3H-пирано[2,3-с]изохиолин.

| | | | |
|---|----|--|-----|
| Предисловие ко второму изданию | 5 | 3. Неароматические гетероциклы (перевод Ф.В. Зайцевой) . | 53 |
| Предисловие к первому изданию | 7 | 3.1. Введение | 53 |
| 1. Введение (перевод Ф.В. Зайцевой) | 9 | 3.2. Искажение углов связей | 54 |
| Литература | 15 | 3.2.1. Угловое напряжение и связывание в малых гетероциклах | 54 |
| 2. Ароматические гетероциклы (перевод Ф.В. Зайцевой) .. | 17 | 3.2.2. Некоторые следствия углового напряжения в малых циклах | 57 |
| 2.1. Основные структурные типы | 17 | 3.2.3. Угловое напряжение в больших циклах | 59 |
| 2.1.1. Шестичленные ароматические гетероциклы . | 17 | 3.3. Торсионные энергетические барьеры | 59 |
| 2.1.2. Пятичленные ароматические гетероциклы . | 21 | 3.3.1. Одинарные связи | 60 |
| 2.1.3. Конденсированные системы | 24 | 3.3.2. Двойные и частично двойные связи | 62 |
| 2.1.4. Другие конденсированные гетероциклы | 26 | 3.4. Влияние длин связей и вандервалясовых радиусов: преимущественные конформации подвижных циклов | 63 |
| 2.2. Некоторые критерии ароматичности в гетероциклах | 26 | 3.4.1. Насыщенные шестичленные гетероциклы .. | 64 |
| 2.2.1. Длины связей | 26 | 3.4.2. Четырех- и пятичленные гетероциклы | 66 |
| 2.2.2. Эффекты кольцевых токов и химические сдвиги в спектрах ПМР | 28 | 3.5. Другие типы взаимодействий в насыщенных гетероциклах | 67 |
| 2.2.3. Другие физические методы изучения электронного строения | 30 | 3.5.1. Орбитальные взаимодействия «через связь»: аномерный эффект | 67 |
| 2.2.4. Термохимическая оценка ароматичности: эмпирические энергии резонанса | 32 | 3.5.2. Притягивающие взаимодействия «через пространство» | 71 |
| 2.2.5. Молекулярные орбитали и энергии делокализации | 34 | Заключение | 73 |
| 2.2.6. Рассчитанные энергии резонанса | 36 | Задачи | 74 |
| 2.2.7. Основные выводы | 38 | Литература | 76 |
| 2.3. Ароматические и другие типы ненасыщенных гетероциклических соединений | 38 | 4. Синтез гетероциклических систем (перевод А.В. Карчава) | 78 |
| 2.3.1. Моноциклические системы, подчиняющиеся правилу Хюккеля | 38 | 4.1. Введение | 78 |
| 2.3.2. Другие ненасыщенные гетероциклы | 40 | 4.2. Реакции замыкания цикла | 81 |
| 2.4. Реакционная способность гетероароматических соединений | 41 | 4.2.1. Типы реакций | 81 |
| 2.5. Таутомерия гетероароматических соединений | 45 | 4.2.2. Замещение при насыщении атоме углерода | 85 |
| Заключение | 48 | 4.2.3. Внутримолекулярное нуклеофильное присоединение к карбонильной группе | 89 |
| Задачи | 49 | 4.2.4. Внутримолекулярное нуклеофильное присоединение к другим двойным связям | 91 |
| | | 4.2.5. Замыкание цикла с участием тройных связей | 94 |
| | | 4.2.6. Радиальные реакции замыкания цикла | 97 |
| | | 4.2.7. Замыкание цикла с участием карбенов и нитренов | 101 |
| | | 4.2.8. Электроциклические реакции | 103 |
| | | 4.3. Реакции циклоприсоединения | 109 |
| | | 4.3.1. Типы реакций циклоприсоединения | 109 |
| | | 4.3.2. 1,3-Диполярное циклоприсоединение | 111 |
| | | Реакционная способность | 111 |

| | |
|--|------------|
| Селективность | 116 |
| Типы реакций | 117 |
| 4.3.3. Гетерореакции Дильса — Альдера | 128 |
| Гетеродиенофилы | 132 |
| Гетеродиены | 137 |
| 4.3.4. [2 + 2]-Циклоприсоединение | 138 |
| 4.3.5. Хелетропные реакции | 141 |
| 4.3.6. Еиовые реакции | 142 |
| Заключение | 144 |
| Задачи | 144 |
| Литература | 147 |
| 5. Шестиленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом (перевод А.В. Карчава) | 152 |
| 5.1. Введение | 152 |
| 5.2. Пиридины | 152 |
| 5.2.1. Введение | 152 |
| 5.2.2. Синтезы пиридинового кольца | 155 |
| 5.2.3. Основные особенности химии пиридинов .. | 161 |
| 5.2.4. Основиость | 164 |
| 5.2.5. Алкилирование, ацилирование и комплексообразование | 165 |
| 5.2.6. Электрофильное замещение при атоме углерода | 166 |
| 5.2.7. Нуклеофильное замещение | 169 |
| 5.2.8. Дегидропиридины | 174 |
| 5.2.9. Радикальное замещение | 176 |
| 5.2.10. Восстановление пиридинов и катионов пиридиния. Дигидропиридины | 176 |
| 5.2.11. Фотохимическая изомеризация | 179 |
| 5.2.12. N-Оксиды пиридинов, N-имиды и N-илиды пиридиния | 179 |
| 5.2.13. Гидроксн- и аминопиридины | 182 |
| 5.2.14. Алкил- и алкенилпиридины | 183 |
| 5.2.15. Пиридинкарбоновые кислоты | 185 |
| 5.3. Хинолины и изохинолины | 185 |
| 5.3.1. Введение | 185 |
| 5.3.2. Методы синтеза хинолинов | 186 |
| 5.3.3. Синтез изохинолинового ядра | 190 |
| 5.3.4. Общие положения химии хинолинов и изохинолинов | 192 |
| 5.3.5. Электрофильное замещение | 194 |

| | |
|--|------------|
| 5.3.6. Нуклеофильное замещение | 196 |
| 5.3.7. Нуклеофильное присоединение | 197 |
| 5.3.8. Окислительное расщепление циклической системы | 198 |
| 5.3.9. N-Оксиды и N-имиды | 199 |
| 5.3.10. Свойства производных хинолиина и изохинолина | 200 |
| 5.3.11. Цианиновые красители | 201 |
| 5.4. Другие конденсированные производные пиридина | 202 |
| 5.4.1. Хинолизины | 202 |
| 5.4.2. Акридины | 203 |
| 5.4.3. Фенантридины | 205 |
| 5.4.4. Индолизины | 205 |
| 5.5. Гетероциклические системы, содержащие кислород | 207 |
| 5.5.1. Соли пирилия | 207 |
| 5.5.2. 2Н-Пираноны-2 | 209 |
| 5.5.3. 4Н-Пираноны-4 | 213 |
| 5.5.4. Бензоконденсированные системы | 216 |
| Заключение | 219 |
| Задачи | 221 |
| Литература | 224 |
| 6. Пятиленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом (перевод Ф.В. Зайцевой) | 228 |
| 6.1. Введение | 228 |
| 6.2. Пирролы | 229 |
| 6.2.1. Введение | 229 |
| 6.2.2. Синтез кольца | 230 |
| Другие методы | 232 |
| 6.2.3. Кислотность и реакции металлирования ... | 233 |
| 6.2.4. Замещение по атому азота | 233 |
| 6.2.5. Замещение по атому углерода | 234 |
| 6.2.6. Реакции присоединения и циклоприсоединения | 240 |
| 6.2.7. Свойства замещенных пирролов | 241 |
| 6.2.8. Порфирины и родственные пирролу природные соединения | 243 |
| 6.3. Фураны | 246 |
| 6.3.1. Введение | 246 |
| 6.3.2. Синтез кольца | 247 |
| 6.3.3. Электрофильное замещение | 248 |

| | |
|---|-----|
| 6.3.4. Нуклеофильное замещение | 250 |
| 6.3.5. Реакции циклоприсоединения | 252 |
| 6.3.6. Раскрытие цикла | 254 |
| 6.3.7. Некоторые свойства замещенных фуранов | 255 |
| 6.4. Тиофены | 256 |
| 6.4.1. Введение | 256 |
| 6.4.2. Синтез кольца | 257 |
| 6.4.3. Электрофильное замещение | 258 |
| 6.4.4. Нуклеофильное и радикальное замещение | 261 |
| 6.4.5. Реакции присоединения и циклоприсоединения | 263 |
| 6.4.6. Реакции восстановительного десульфирования | 263 |
| 6.4.7. Реакции фотохимической изомеризации | 264 |
| 6.4.8. Свойства некоторых замещенных тиофенов | 265 |
| 6.5. Индолы и родственные соединения | 266 |
| 6.5.1. Введение | 266 |
| 6.5.2. Синтез циклической системы индола | 268 |
| Синтез Фишера | 268 |
| Синтезы из анилинов и β -кетосульфидов .. | 270 |
| Синтез Бишлера | 270 |
| Другие методы синтеза | 271 |
| 6.5.3. Кислотность металлизированных индолов ... | 273 |
| 6.5.4. Реакции с электрофилами | 274 |
| 6.5.5. Реакции окисления и восстановления | 276 |
| 6.5.6. Свойства некоторых замещенных индолов | 278 |
| 6.6. Другие бензо[<i>b</i>]конденсированные гетероциклы ... | 280 |
| 6.6.1. Бензо[<i>b</i>]фураны | 280 |
| 6.6.2. Бензо[<i>b</i>]тиофены | 282 |
| 6.6.3. Карбазолы | 284 |
| 6.7. Бензо[<i>c</i>]конденсированные гетероциклы | 285 |
| 6.7.1. Введение | 285 |
| 6.7.2. Синтез циклических систем | 286 |
| 6.7.3. Химические свойства | 288 |
| 6.7.4. Фталоцианины | 289 |
| Заключение | 289 |
| Задачи | 291 |
| Литература | 294 |

| | |
|--|-----|
| 7. Шестиленные гетероциклические соединения с двумя и более гетероатомами (перевод А.В. Карчава) | 299 |
| 7.1. Введение | 299 |
| 7.2. Основные аспекты химии диазинов, триазинов и тетразинов | 299 |
| 7.3. Пиримидины и пурины | 303 |
| 7.3.1. Введение | 303 |
| 7.3.2. Синтез пиримидинов | 306 |
| 7.3.3. Синтез пуринов | 308 |
| 7.3.4. Реакции пиримидинов | 311 |
| 7.3.5. Реакции пуринов | 316 |
| 7.3.6. Пиримидины и пурины — компоненты нуклеиновых кислот | 317 |
| 7.4. Другие диазины, триазины и тетразины | 319 |
| 7.4.1. Введение | 319 |
| 7.4.2. Методы синтезе диазинов, триазинов и тетразинов | 321 |
| 7.4.3. Химические свойства | 323 |
| 7.5. Некоторые конденсированные циклические системы | 327 |
| 7.5.1. Введение | 327 |
| 7.5.2. Синтез циклической системы | 328 |
| 7.5.3. Химические свойства | 330 |
| 7.6. Оксазины и триазины | 332 |
| 7.6.1. Введение | 332 |
| 7.6.1. 1,3-Оксазины | 333 |
| 7.6.3. Фенотриазины | 335 |
| Заключение | 336 |
| Задачи | 337 |
| Литература | 338 |
| 8. Пятиленные гетероциклические соединения с двумя и более гетероатомами (перевод Ф.В. Зайцевой) | 341 |
| 8.1. Введение | 341 |
| 8.2. Имидазолы | 344 |
| 8.2.1. Введение | 344 |
| 8.2.2. Синтез кольца | 346 |
| 8.2.3. Химические свойства | 347 |
| 8.3. Пиразолы, триазолы и тетразолы | 351 |
| 8.3.1. Введение | 351 |
| 8.3.2. Синтез кольца | 352 |

| | |
|---|------------|
| 8.3.3. Реакции замещения | 355 |
| 8.3.4. Реакции, приводящие к раскрытию цикла | 358 |
| 8.4. Бензодиазолы и бензотриазолы | 361 |
| 8.5. Оксазолы, триазолы и их бензопроизводные | 364 |
| 8.5.1. Введение | 364 |
| 8.5.2. Синтез кольца | 366 |
| 8.5.3. Химические свойства | 368 |
| 8.6. Изоксазолы, изотриазолы и их бензопроизводные | 374 |
| 8.6.1. Введение | 374 |
| 8.6.2. Синтез кольца | 375 |
| 8.6.3. Химические свойства | 378 |
| 8.7. Оксадиазолы, триадиазолы и родственные системы | 381 |
| 8.7.1. Введение | 381 |
| 8.7.2. Синтез кольца | 383 |
| 8.7.3. Химические свойства | 383 |
| 8.8. Бетаины и мезоионные соединения | 387 |
| 8.8.1. N-Оксиды и N-имиды | 388 |
| 8.8.2. Мезоионные соединения | 389 |
| Заключение | 392 |
| Задачи | 393 |
| Литература | 397 |
| 9. Трех- и четырехчленные гетероциклические соединения (перевод Ф.В. Зайцевой) | 402 |
| 9.1. Введение | 402 |
| 9.2. Азиридины | 403 |
| 9.2.1. Введение | 403 |
| 9.2.2. Синтез кольца | 403 |
| 9.2.3. Функционализация по атому азота | 405 |
| 9.2.4. Раскрытие цикла | 406 |
| 9.2.5. Реакция фрагментации | 407 |
| 9.3. Оксираны | 408 |
| 9.3.1. Введение | 408 |
| 9.3.2. Синтез кольца | 408 |
| 9.3.3. Химические свойства | 410 |
| 9.4. Тираны | 411 |
| 9.5. 2Н-Азирины | 413 |
| 9.6. Диазиридины и 3Н-диазирины | 416 |
| 9.7. Оксазиридины | 418 |
| 9.8. Азетидины и азетидиноны | 419 |
| 9.9. Другие четырехчленные гетероциклы | 422 |

| | |
|---|------------|
| 9.9.1. Оксетаны | 422 |
| 9.9.2. Тнетаны | 423 |
| 9.9.3. Некоторые ненасыщенные четырехчленные циклические системы | 424 |
| Заключение | 425 |
| Задачи | 426 |
| Литература | 427 |
| 10. Семичленные гетероциклические соединения (перевод Ф.В. Зайцевой) | 430 |
| 10.1. Введение | 430 |
| 10.1. Азепины | 431 |
| 10.3. Оксепины и тиепины | 433 |
| 10.4. Диазепины и бензодиазепины | 436 |
| Заключение | 438 |
| Задачи | 439 |
| Литература | 440 |
| 11. Номенклатура (перевод Ф.В. Зайцевой) | 441 |
| 11.1. Введение | 441 |
| 11.2. Тривиальные названия простейших циклических систем | 442 |
| 11.3. Систематическая номенклатура (Ганча — Видмана) для моноциклических соединений | 444 |
| 11.4. Названия конденсированных циклических систем Система для определения основного компонента конденсированных систем | 449 |
| 11.5. Заместительная номенклатура | 450 |
| Заключение | 451 |
| Задачи | 451 |
| Литература | 451 |
| Ответы и ссылки к отдельным задачам | 452 |
| Глава 2 | 452 |
| Глава 3 | 452 |
| Глава 4 | 452 |
| Глава 5 | 453 |
| Глава 6 | 453 |
| Глава 7 | 454 |
| Глава 8 | 454 |
| Глава 9 | 454 |
| Глава 10 | 455 |
| Глава 11 | 455 |

Учебное издание

Томас Джилкрист

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Заведующий редакцией академик О. А. Реутов
Зам. зав. редакцией канд. хим. наук Т. И. Почкаева
Ведущий редактор Г. Б. Шкляева
Художественный редактор Н. В. Зотова
Художник В. Кейдан
Технический редактор Л. П. Чуркина

ИБ № 8531

Лицензия ЛР № 010174 от 20.05.97 г.
Подписано в печать 24.09.1996 г. Формат 60х90/16. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Гарнитура Таймс. Объем 14,5 бум.л.
Усл.печ. л. 29,0. Усл. кр.-отт. 29,0. Уч.-изд. л. 30,48.
Изд. № 3/9790. Тираж 3000 экз. Заказ № 608.

Издательство «Мир»
Государственного комитета РФ по печати
107996, ГСП-6, Москва, 1-й Рижский пер., 2.

Московская типография № 6 Министерства РФ по делам
печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций
109088, Москва, Южнопортовая ул., 24