# COMPREHENSIVE ORGANIC CHEMISTRY

*The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*

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

**Volume 4 Heterocyclic Compounds**

*Edited by* P. G. SAMMES
THE CITY UNIVERSITY, LONDON

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

# ОБЩАЯ ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ТОМ 8

## АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Перевод с английского
докт. хим. наук
Г. Я. КОНДРАТЬЕВОЙ
и проф. Н. С. ВУЛЬФСОНА

Под ред. акад.
Н. К. КОЧЕТКОВА

МОСКВА
«ХИМИЯ» 1985

УДК 547

**Общая** органическая химия./Под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. Т. 8. Азотсодержащие гетероциклы./Под ред. П. Г. Сэммса — Пер. с англ./Под ред. Н. К. Кочеткова.— М.: Химия, 1985.— 752 с., ил.

Восьмой том перевода настоящего многотомного издания посвящен азотсодержащим гетероциклам — азинам (пиридинам, ди-, три- и тетразинам, хинолинам, изохинолинам, хинолизинам, азанафталинам, -антраценам и -фенантренам) и азолам (пирролам, порфиринам, корринам, фталоцианинам, ди-, три- и тетразолам, индолам, пуринам), а также трех-, четырех- и семичленным азагетероциклам. Описаны методы получения соединений, их свойства и реакции.

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

752 с., 1 рис., 30 табл., 2360 литературных ссылок.

О $\frac{1803000000\text{-}127}{050(01)\text{-}85}$ свод пл. подписных изд. 1985 г.

© 1979 Pergamon Press Ltd

© Перевод на русский язык. Издательство «Химия», 1985 г.

# СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие к тому 4 английского издания 14

ЧАСТЬ 16. АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ СИСТЕМЫ: АЗИНЫ 15

**16.1. Пиридины.** *Д. М. Смит* 15

16.1.1. Молекула пиридина 15
16.1.2. Пиридины как третичные основания 17
16.1.2.1. Протонирование 17
16.1.2.2. Кватернизация 17
16.1.2.3. *Образование N-оксидов* 18
16.1.2.4. *Свойства и реакции N-оксидов пиридинов* 19
16.1.2.5. Илиды пиридиния 21
16.1.2.6. Имины пиридиния 23
16.1.2.7. Другие пиридинсодержащие цвиттерионы 26
16.1.3. *Пиридины как аналоги бензола* 28
16.1.3.1. Электрофильное замещение 28
16.1.3.2. Нуклеофильное замещение 35
16.1.3.3. Радикальное замещение 53
16.1.3.4. Фотохимические реакции 57
16.1.4. Восстановление пиридинового кольца 62
16.1.5. Дегидропиридины 66
16.1.5.1. Методы генерации дегидропиридинов 66
16.1.5.2. Улавливание дегидропиридинов 69
16.1.5.3. *N*-Оксиды дегидропиридинов 71
16.1.5.4. Нуклеофильное присоединение к дегидропиридинам и *N*-оксидам дегидропиридинов 71
16.1.5.5. Другие дегидропиридины 72
16.1.6. Раскрытие цикла и другие перегруппировки 73
16.1.7. Гидрокси-, амино- и меркаптосоединения 79
16.1.7.1. Таутомерия 79
16.1.7.2. Протонирование 80
16.1.7.3. Алкилирование и ацилирование 80
16.1.7.4. Реакции конденсации 82
16.1.7.5. Окисление 83
16.1.8. Алкилпиридины 83
16.1.8.1. Реакционная способность 2- и 4-метилпиридинов и родственных им соединений 83
16.1.8.2. Алкенилпиридины 85
16.1.8.3. Несистематические названия 85
16.1.9. Арилпиридины и бипиридилы 85
16.1.10. Галогенпиридины 86
16.1.11. Пиридины с другими азотсодержащими заместителями 87
16.1.11.1. Нитропиридины 87
16.1.11.2. Нитрозопиридины 88
16.1.11.3. Азопиридины 88
16.1.11.4. Гидразино- и азидопиридины 88
16.1.12. Пиридины, содержащие окисленные углеродные заместители 88
16.1.12.1. Пиридилалканолы 89
16.1.12.2. Пиридинкарбоксальдегиды 90
16.1.12.3. Пиридилкетоны 90
16.1.12.4. Пиридинкарбоновые кислоты и их производные 90
16.1.12.5. Цианопиридины 91
16.1.13. Методы получения пиридинов 91
16.1.13.1. Получение из ациклических соединений 91
16.1.13.2. Получение из других гетероциклических систем 100
16.1.14. Природные продукты, содержащие пиридиновое кольцо 104
*Литература* 104

**16.2. Диазины и бензодиазины.** *А. Е. А. Портер* 118

16.2.1. Введение 118
16.2.2. Методы получения пиридазинов 119
16.2.3. Методы получения пиримидинов 121
16.2.4. Методы получения пиразинов 127
16.2.5. Общая химия диазинов 130
16.2.5.1. Электрофильное замещение 130
16.2.5.2. Нуклеофильное замещение 132
16.2.5.3. Радикальные реакции 134
16.2.5.4. Реакционная способность боковых цепей 135
16.2.5.5. Реакции с металлорганическими реагентами 136
16.2.6. Гидрированные диазины 137
16.2.6.1. Введение 137
16.2.6.2. Дигидропиридазины 138
16.2.6.3. Тетрагидропиридазины 138
16.2.6.4. Гексагидропиридазины 139
16.2.6.5. Гидрированные пиримидины 139
16.2.6.6. Дигидропиримидины 139
16.2.6.7. Тетрагидропиримидины 141
16.2.6.8. Гексагидропиримидины 141
16.2.6.9. Дигидропиразины 142
16.2.6.10. Тетрагидропиразины 142
16.2.6.11. Гексагидропиразины 143
16.2.7. *N*-Оксиды диазинов 143
16.2.7.1. Методы получения 143
16.2.7.2. Реакции *N*-оксидов диазинов 146
16.2.7.3. Дезоксидирование 146
16.2.7.4. Электрофильное замещение 147
16.2.7.5. Нуклеофильное замещение 147
16.2.8. Дегидродиазины 151
16.2.9. Гидроксидиазины 152
16.2.9.1. Таутомерия гидроксидиазинов 153
16.2.9.2. Реакции гидроксидиазинов 155
16.2.10. Галогендиазины 157
16.2.11. Аминодиазины 159
16.2.12. Бензодиазины 160
16.2.13. Методы получения бензодиазинов 161
16.2.13.1. Циннолины 161
16.2.13.2. Фталазины 163
16.2.13.3. Хиназолины 164
16.2.13.4. Хиноксалины 166
16.2.14. Общая химия бензодиазинов 167
16.2.14.1. Электрофильное замещение 168
16.2.14.2. Нуклеофильное замещение 170
16.2.14.3. Реакции с металлорганическими реагентами и другими нуклеофилами 175
16.2.14.4. Реакционная способность боковых цепей 177
16.2.14.5. *N*-Оксиды бензодиазинов 178
*Литература* 181

**16.3. Триазины и тетразины.** *А. Е. А. Портер* 185

16.3.1. Триазины 185
16.3.1.1. 1,2,3-Триазины 185
16.3.1.2. 1,2,4-Триазины 186
16.3.1.3. 1,3,5-Триазины 189
16.3.2. Тетразины 194
*Литература* 196





**16.4. Хинолины.** *П. А. Кларе* 196

16.4.1. Распространение и выделение хинолина и алкилхинолинов 196
16.4.1.1. Циклическая система хинолина 196
16.4.1.2. Распространение и выделение 197
16.4.2. Методы получения хинолинов 197
16.4.2.1. Общие соображения 197
16.4.2.2. Синтез Скраупа 198
16.4.2.3. Синтез Дебнера-Миллера 201
16.4.2.4. Синтез Комбе 204
16.4.2.5. Синтезы Конрада-Лимпаха и Кнорра 204
16.4.2.6. Синтез Фридлендера 205
16.4.2.7. Синтез Пфитцингера 206
16.4.2.8. Циклизация о-аминопроизводных коричной кислоты 206
16.4.2.9. Циклизация цинаманилидов 207
16.4.2.10. Методы с расширением циклов 208
16.4.3. Физические свойства хинолина и его гомологов 209
16.4.3.1. Общие свойства и структура 209
16.4.3.2. Спектральные свойства 212
16.4.4. Химические свойства хинолина и алкилхинолинов 215
16.4.4.1. Образование солей 215
16.4.4.2. Реакции замещения в ядре хинолина 217
16.4.4.3. Реакции алкильных боковых цепей 225
16.4.4.4. Окисление циклической системы хинолина 228
16.4.4.5. Восстановление циклической системы хинолина 229
16.4.4.6. Реакции размыкания цикла 231
16.4.5. Производные хинолина 232
16.4.5.1. Нитрохинолины 232
16.4.5.2. Хинолинсульфоновые кислоты 232
16.4.5.3. Галогенпроизводные 233
16.4.5.4. Гидроксихинолины (хинолинолы и хинолоны) 234
16.4.5.5. Хинолин-*N*-оксид 238
16.4.5.6. Аминохинолины 241
16.4.5.7. Хинолинкарбоновые кислоты 243
16.4.5.8. Хинолинкарбоксальдегиды 246
16.4.5.9. Хинолилкетоны 247
16.4.5.10. 2-Винилхинолин и ди(хинолил-2)метан 247
16.4.5.11. Бихинолилы 248
16.4.6. Природные и синтетические производные хинолина 249
16.4.6.1. 8-Гидроксихинолины и стирилхинолины 249
16.4.6.2. Цианиновые красители и хинолиновый желтый 250
16.4.6.3. Алкалоиды ряда хинолина и синтетические противомалярийные препараты 252
*Литература* 253

**16.5. Изохинолины.** *П. А. Кларе*

16.5.1. Распространение и выделение изохинолина и его гомологов 255
16.5.1.1. Циклическая система изохинолина 255
16.5.1.2. Распространение и выделение 256
16.5.2. Методы получения изохинолинов 256
16.5.2.1. Общие соображения 256
16.5.2.2. Синтез Бишлера-Напиральского 257
16.5.2.3. Синтез Пикте-Гамса 258
16.5.2.4. Синтез Пикте-Шпенглера 260
16.5.2.5. Синтез Померанца-Фрича 261
16.5.2.6. Синтезы изохинолонов (изокарбостирилов) 262
16.5.2.7. Синтезы изохинолинов через перегруппировку Бекмана 263
16.5.3. Физические свойства изохинолинов 264
16.5.3.1. Общие свойства и структура 264

16.5.3.2. Спектральные свойства 265
16.5.4. Химические свойства изохинолинов 266
16.5.4.1. Образование солей 266
16.5.4.2. Реакции замещения в ядре изохинолина 266
16.5.4.3. Реакции алкильных боковых цепей: алкилизохинолины 271
16.5.4.4. Окисление 272
16.5.4.5. Восстановление изохинолинового цикла: декагидро-, тетрагидро- и дигидроизохинолины 273
16.5.4.6. Реакции размыкания цикла 275
16.5.5. Производные изохинолина 276
16.5.5.1. Нитросоединения и -сульфоновые кислоты 276
16.5.5.2. Галогенпроизводные 276
16.5.5.3. Гидроксиизохинолины (изохинолинолы и изохинолоны) 277
16.5.5.4. Изохинолин-*N*-оксид 278
16.5.5.5. Аминоизохинолины 279
16.5.5.6. Изохинолинкарбоновые кислоты и родственные соединения 280
16.5.5.7. Альдегиды и кетоны ряда изохинолина 280
16.5.6. Алкалоиды ряда изохинолина 281
*Литература* 284

**16.6. Хиолизины и соли хинолизиния.** *П. А. Кларе* 286

16.6.1. *Введение* 286
16.6.1.1. Циклические системы хинолизина и хинолизиния 286
16.6.1.2. Распространенность хинолизинов и солей хинолизиния в природе 286
16.6.2. Хинолизины 288
16.6.2.1. Методы получения 288
16.6.2.2. Свойства и реакции 291
16.6.2.3. Хинолизидин 292
16.6.3. Соли хинолизиния 294
16.6.3.1. Методы получения 294
16.6.3.2. Свойства и реакции 295
16.6.4. Производные солей хинолизиния 296
16.6.4.1. Метильные производные 296
16.6.4.2. Соли гидроксихинолизиниев 296
16.6.4.3. Соли аминохинолизиниев 298
16.6.4.4. Соли бензохинолизиниев 298
*Литература* 299

**16.7. Моно- и полиаза-антрацены и -фенантрены, нафтиридины и полиазанафталины.** *Д. Г. Уибберлей* 300

16.7.1. Введение 300
16.7.2. Методы синтеза 301
16.7.2.1. Электрофильная атака по С-атомам ядра 301
16.7.2.2. Нуклеофильная атака по С-атомам ядра 303
16.7.2.3. Реакции амино-карбонильного присоединения 304
16.7.2.4. Реакции амино-имиинного и амино-нитрильного присоединения 306
16.7.2.5. Карбанион-нитрозо- и родственные взаимодействия 306
16.7.2.6. Образование экзоциклической углерод-углеродной связи 307
16.7.2.7. Образование азот-азотной связи 307
16.7.2.8. Окисление ди- и тетрагидросоединений 307
16.7.2.9. Различные реакции циклизации 307
16.7.3. Физические свойства 308
16.7.3.1. Значения p*K*$_a$ 308
16.7.3.2. Спектральные свойства, применяемые при установлении строения 310
16.7.4. Реакции 313
16.7.4.1. Реакции электрофильного замещения 313
16.7.4.2. Реакции нуклеофильного замещения 314
16.7.4.3. Реакции присоединения 316
16.7.4.4. Реакции, модифицирующие цикл 319
16.7.4.5. Фотохимические реакции 323
16.7.4.6. Свойства производных 324
16.7.5. Природные продукты 327
16.7.6. Синтетические продукты, представляющие практический интерес 327
*Литература* 329

ЧАСТЬ 17. АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ СИСТЕМЫ: АЗОЛЫ И ДРУГИЕ СИСТЕМЫ 332

**17.1. Пирролы.** *А. Г. Джексон* 332

17.1.1. Введение 332
17.1.2. Строение и физические свойства 333
17.1.3. Спектральные свойства 335
17.1.3.1. Электронные спектры 335
17.1.3.2. Инфракрасные спектры 336
17.1.3.3. Спектры ядерного магнитного резонанса 337
17.1.3.4. Масс-спектры 338
17.1.4. Металлпроизводные пиррола 339
17.1.5. Реакции электрофильного замещения 340
17.1.5.1. Протонирование 341
17.1.5.2. Нитрование 342
17.1.5.3. Сульфирование 343
17.1.5.4. Галогенирование 343
17.1.5.5. Алкилирование 344
17.1.5.6. Ацилирование 345
17.1.5.7. Реакции с альдегидами и кетонами 347
17.1.5.8. Другие реакции электрофильного замещения 348
17.1.5.9. Выводы по эффектам заместителей 349
17.1.6. Реакции с карбенами и нитренами 350
17.1.7. Реакции Дильса-Альдера 351
17.1.8. Свободнорадикальные реакции 352
17.1.9. Реакции раскрытия цикла 352
17.1.10. Реакции восстановления 353
17.1.11. Реакции окисления 354
17.1.12. Методы получения 356
17.1.12.1. Синтез Кнорра 356
17.1.12.2. Синтез Ганча 360
17.1.12.3. Синтез Пааля-Кнорра 360
17.1.12.4. Другие способы получения 361
17.1.13. Реакции производных пиррола 362
17.1.13.1. α-Алкилпирролы 362
17.1.13.2. Пирролкарбинолы 363
17.1.13.3. Альдегиды и кетоны ряда пиррола 363
17.1.13.4. Пирролкарбоновые кислоты 364
17.1.13.5. Эфиры пирролкарбоновых кислот 364
17.1.14. Гидроксипирролы 364
17.1.15. Синтетические ди-, три- и тетрапирролы 366
17.1.15.1. Бипирролы 367
17.1.15.2. Дипиррилметаны 367
17.1.15.3. Дипиррилметены 368
17.1.15.4. Дипиррилкетоны 370
17.1.15.5. Три- и тетрапирролы 371
17.1.16. Порфобилиноген 372
17.1.17. Другие монопиррольные природные продукты 373
17.1.18. Продигиозины 375
17.1.19. Пигменты желчи 377
*Литература* 382

**17.2. Порфирины, коррины и фталоцианины.** *К. М. Смит* 388

17.2.1. Порфирины и хлорины 388
17.2.1.1. Строение и номенклатура 388
17.2.1.2. Распространенность в природе 390
17.2.1.3. Физические свойства 392
17.2.1.4. Спектральные свойства 392
17.2.1.5. Реакции 394
17.2.1.6. Методы получения 403
17.2.2. Коррины 413
17.2.2.1. Строение и номенклатура 413
17.2.2.2. Химические превращения корринового ядра 415
17.2.2.3. Методы получения 415
17.2.3. Фталоцианины (тетрабензотетраазапорфины) 426
17.2.3.1. Строение и номенклатура 426
17.2.3.2. Реакции 426
17.2.3.3. Методы получения 427
*Литература* 427

**17.3. Диазолы, триазолы, тетразолы и их бензоаналоги.** *М. Р. Гримметт* 429

17.3.1. Введение 429
17.3.2. Строение и номенклатура 431
17.3.3. Общие и физические свойства 434
17.3.4. Константы ионизации 437
17.3.5. Таутомерия 439
17.3.5.1. Имидазолы 439
17.3.5.2. Пиразолы 441
17.3.5.3. Триазолы 442
17.3.5.4. Тетразолы 443
17.3.6. Реакции электрофильного замещения 443
17.3.6.1. Имидазолы и бензимидазолы 443
17.3.6.2. Пиразолы и индазолы 449
17.3.6.3. Триазолы 453
17.3.6.4. Тетразолы 456
17.3.7. Нуклеофильные реакции 457
17.3.7.1. Имидазолы и бензимидазолы 457
17.3.7.2. Пиразолы и индазолы 458
17.3.7.3. Триазолы 459
17.3.7.4. Тетразолы 460
17.3.8. Реакции радикального замещения 461
17.3.9. Перегруппировки 461
17.3.10. Фотохимические реакции 465
17.3.11. Азолиды и катализируемый имидазолом гидролиз сложных эфиров 468
17.3.12. Четвертичные соли азолов 471
17.3.13. Методы синтеза 473
17.3.13.1. Имидазолы и бензимидазолы 473
17.3.13.2. Пиразолы и индазолы 477
17.3.13.3. 1,2,3-Триазолы и бензотриазолы 480
17.3.13.4. 1,2,4-Триазолы 483
17.3.13.5. Тетразолы 485
*Литература* 487

**17.4. Индолы и родственные системы.** *Р. Т. Броун, Дж. А. Джоули, П. Г. Сэммс* 488

17.4.1. Общие свойства 489
17.4.1.1. Структура 489
17.4.1.2. Реакционная способность 490



17.4.1.3. Ультрафиолетовые спектры 491
17.4.1.4. Спектры кругового дихроизма и дисперсии оптического вращения 491
17.4.1.5. Флуоресцентные и родственные спектры 493
17.4.1.6. Спектры ядерного магнитного резонанса 494
17.4.1.7. Масс-спектрометрия 495
17.4.2. Реакции электрофильного замещения 497
17.4.2.1. Протонирование 497
17.4.2.2. Нитрование 498
17.4.2.3. Нитрозирование 500
17.4.2.4. Сочетание с ионами диазония 502
17.4.2.5. Сульфирование 503
17.4.2.6. Галогенирование 504
17.4.2.7. Алкилирование 506
17.4.2.8. Реакция с карбонильным углеродом 511
17.4.2.9. Реакция с иммонийными производными 513
17.4.2.10. Ацилирование 516
17.4.3. Нуклеофильные реакции и депротонирование 518
17.4.3.1. Кислотность и структура солей 518
17.4.3.2. Нуклеофильное замещение 519
17.4.3.3. Реакции депротонированных индолов 520
17.4.4. Реакции окисления циклической системы 523
17.4.4.1. Действие кислорода, озона, пероксидов и сульфоксида 523
17.4.4.2. Действие неорганических окислителей 527
17.4.5. Восстановление циклической системы 529
17.4.6. Свободнорадикальные реакции 530
17.4.7. Реакции с карбенами 531
17.4.8. Оксииндолы 532
17.4.8.1. Карбоциклические оксииндолы 532
17.4.8.2. 1-Гидроксииндолы 532
17.4.8.3. 2-Гидроксииндолы (оксиндолы) 534
17.4.8.4. 3-Гидроксииндолы (нидоксилы) 535
17.4.8.5. Диоксииндолы 537
17.4.9. Аминоиндолы 538
17.4.10. Реакции индолил-*С*-*Х*-соединений 541
17.4.10.1. Введение 541
17.4.10.2. Грамин (3-диметиламинометилиндол) и его производные 541
17.4.10.3. Изограмин (2-диметиламинометилиндол) и его производные 543
17.4.10.4. Индолил-3-карбинолы 543
17.4.10.5. Индолил-2-карбинолы 545
17.4.10.6. Индолкарбоновые кислоты 545
17.4.10.7. 2-Алкилиндолы 546
17.4.11. Синтезы скелета индола 547
17.4.11.1. Синтез Фишера 547
17.4.11.2. Синтез Бишлера 550
17.4.11.3. Синтез Маделунга 550
17.4.11.4. Синтез Рейссерта и родственные ему 551
17.4.11.5. Синтез Неницеску 552
17.4.11.6. Другие синтезы 552
17.4.11.7. Синтезы оксиндолов 553
17.4.11.8. Синтезы индоксилов (индолинонов-3) 554
17.4.11.9. Синтезы изатинов (индолиндионов-2,3) 554
17.4.12. Индольные алкалоиды 554
17.4.12.1. Не-триптаминовые алкалоиды 555
17.4.12.2. Не-изопреноидные триптаминовые и триптофановые алкалоиды 556
17.4.12.3 Изопреноидные триптаминовые и триптофановые алкалоиды 557
17.4.12.4. Монтерпеноидные триптаминовые и триптофановые алкалоиды 560
17.4.3. Карбазолы 565
17.4.13.1. Свойства карбазола 565
17.4.13.2. Методы получения 566
17.4.13.3. Реакции 567

17.4.14. Изоиндолы 568
17.4.14.1. Свойства 568
17.4.14.2. Методы получения 569
17.4.14.3. Реакции 574
17.4.14.4. Производные 576
17.4.15. Индолизины 577
*Литература* 579

**17.5. Пурины и их аналоги.** *Е. Лунт* 588

17.5.1. Нахождение в природе и значение пуринов 588
17.5.2. Аденин и гуанин 590
17.5.3. Номенклатура пуринов 591
17.5.4. Физические свойства пуринов 592
17.5.4.1. Расчеты по методу молекулярных орбиталей 592
17.5.4.2. Таутомерия 593
17.5.4.3. Протонирование и ионизация 594
17.5.4.4. ИК-, УФ- и ЯМР-спектры 594
17.5.4.5. Масс-спектры 594
17.5.4.6. Дипольные моменты и рентгеноструктурный анализ 594
17.5.4.7. Разделение и анализ пуринов 595
17.5.5. Синтезы пуринов через пиримидины 595
17.5.5.1. Синтезы, основанные на введении С-8 или использующие в качестве исходных веществ 5-ациламинопиримидины 595
17.5.5.2. Синтезы из других 4,5-дизамещенных пиримидинов 602
17.5.6. Синтезы пуринов через имидазолы 603
17.5.7. Другие синтезы пуринов 603
17.5.7.1. Синтезы из ациклических предшественников 608
17.5.7.2. Пурины из других циклических систем 609
17.5.7.3. Пурины деградацией нуклеозидов 612
17.5.8. Пурин-*N*-оксиды и *N*-аминопурины 613
17.5.9. Взаимные превращения пуринов путем нуклеофильного замещения 615
17.5.9.1. Превращения оксопуринов 616
17.5.9.2. Превращения галогенпуринов 617
17.5.9.3. Превращения тиопуринов 620
17.5.9.4. Превращения аминопуринов 622
17.5.10. Взаимные превращения пуринов путем электрофильного замещения 623
17.5.10.1. Замещение при атоме углерода 623
17.5.10.2. Замещение при атоме кислорода 624
17.5.10.3. Замещение при атоме азота 624
17.5.11. Конденсированные пуриновые системы 628
17.5.12. Радикальные реакции пуринов 628
17.5.13. Перегруппировки и реакции раскрытия кольца в пуринах 629
17.5.14. Восстановление и окисление пуринов 632
17.5.15. Общие сведения об аза- и дезазапуринах 633
17.5.16. 1-Дезазапурины 634
17.5.17. 2-Азапурины 641
17.5.18. 3-Дезазапурины 643
17.5.19. 4-Азапурины 649
17.5.20. 5-Азапурины 649
17.5.21. 6-Азапурины 653
17.5.22. 7-Дезазапурины 654
17.5.23. 8-Азапурины 663
17.5.24. 9-Дезазапурины 672
*Литература* 675



**17.6. Трех-, четырех- и семичленные азагетероциклы.** *Р. К. Смолли* 686

17.6.1. Введение 686
17.6.2. Азирины 687
17.6.2.1. 1*H*-Азирины 687
17.6.2.2. 2*H*-Азирины 688
17.6.2.3. Физические и спектроскопические свойства 690
17.6.2.4. Реакции с электрофильными и нуклеофильными реагентами 691
17.6.2.5. Димеризация 693
17.6.2.6. Реакции циклоприсоединения 693
17.6.2.7. Фотолитические и термолитические реакции 694
17.6.3. Бензазирины 698
17.6.4. Диазирины 698
17.6.4.1. Методы получения 3*H*-диазиринов 699
17.6.4.2. Физические и спектроскопические свойства 700
17.6.4.3. Химические свойства 700
17.6.5. Азетины и азеты 701
17.6.5.1. 1- и 2-азетины и азетиноны 701
17.6.5.2. Физические и спектроскопические свойства 702
17.6.5.3. Химические свойства 702
17.6.5.4. Азеты 703
17.6.6. Бензазеты, бензазетины и бензазетиноны 704
17.6.7. Диазеты 707
17.6.8. Азепины 708
17.6.8.1. Методы получения 1*H*-азепинов 708
17.6.8.2. 2*H*-Азепины 709
17.6.8.3. Синтез 3*H*-азепинов 710
17.6.8.4. Синтез 4*H*-азепинов 713
17.6.8.5. Физические и спектроскопические свойства 714
17.6.8.6. Валентная изомерия 714
17.6.8.7. Окисление и восстановление 716
17.6.8.8. Реакции с электрофильными реагентами 716
17.6.8.9. Реакции димеризации и циклоприсоединения 717
17.6.8.10. Реакции сужения цикла 719
17.6.9. Бензазепины и дибензазепины 720
17.6.9.1. Бенз-1-азепины 721
17.6.9.2. Бенз-2-азепины 722
17.6.9.3. Бенз-3-азепины 723
17.6.9.4. Дибензазепины 723
17.6.10. Диазепины и бензодиазепины 725
17.6.10.1. 1,2-Диазепины и их бензопроизводные 725
17.6.10.2. 1,3-Диазепины и их бензопроизводные 728
17.6.10.3. 1,4-Диазепины и их бензопроизводные 729
17.6.11. Триазепины 732
*Литература* 733

Предметный указатель 737

# ПРЕДИСЛОВИЕ К ТОМУ 4 АНГЛИЙСКОГО ИЗДАНИЯ

Химия гетероциклов составляет значительную часть всей органической химии в целом. Объем этого раздела так велик, что в любом однотомнике пришлось бы пропустить больше сведений, чем включить в него. Планируя этот очерк, нужно было серьезно подумать и об объеме материала, и о его лучшем расположении. Эти проблемы решались с учетом возможных запросов будущих читателей. Некоторым из них потребуются начальные знания химии гетероциклов, поэтому книга должна содержать сведения о более знакомых и обычных системах. Но кроме таких читателей будут и специалисты, которым нужна информация о сложных и менее стандартных структурах, представляющих практический интерес. Такие данные тоже следовало включить в книгу, и поэтому некоторые разделы, например химия пуринов (см. гл. 17.5) и мезоионных соединений (см. гл. 20.4), рассмотрены более глубоко. Следствием такой осмотрительности оказалось многое в традиционном способе изложения, где гетероциклические системы сгруппированы по числу и типу гетероатомов, размеру и количеству имеющихся колец. Чтобы не нарушить полноты изложения в других книгах этого издания, из тома 4 по большей части исключено описание насыщенных гетероциклических систем. Например, циклические простые эфиры и циклические амины рассматриваются главным образом в главах 4.4 и 6.1 (см. тома 2 и 3 русского перевода настоящего издания).

Сокращения «н. в.», «с. в.» и «в. в.», принятые некоторыми авторами, означают соответственно низкий, средний и высокий выходы. Эти обозначения служат полезным указанием на эффективность отдельных реакций или процессов.

Ограниченность объема неизбежно связана с ошибками и пропусками, за которые я полностью отвечаю, как редактор этого тома. Последовательность изложения материала в отдельных главах согласована с авторами глав. Составителям предоставлялась достаточная свобода изложения, чтобы сохранить их индивидуальность и стиль, чем они успешно воспользовались, и это сделало книгу намного более увлекательной для чтения. Я хотел бы поблагодарить всех участников за их энтузиазм и эффективную помощь при подготовке этого тома. Без их сотрудничества работа так бы и осталась несбывшейся мечтой.

Лондон

*П. Г. Сэммс*

ЧАСТЬ 16

# АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ СИСТЕМЫ: АЗИНЫ

## 16.1. ПИРИДИНЫ

*Д. М. Смит (University of St. Andrews)*

Честь открытия пиридина и его простых алкилпроизводных принадлежит шотландскому химику XIX века Томасу Андерсону. На заседании Эдинбургского королевского общества в апреле 1846 г. он представил работу [1] о выделении из угольной смолы нового органического соединения, *пиколина* *, изомерного анилину. В следующем сообщении Андерсон показал [2], что пиколин является также компонентом отвратительно пахнущей маслянистой смеси оснований («одорин»), образующейся при сухой перегонке оленьего рога, а в третьем сообщении в апреле 1851 г. [3] он описал тщательное фракционирование этого костяного масла с выделением двух других оснований, *пиридина* и *лутидина* *.

Структурное родство между пиридином и бензолом впервые заметили, очевидно независимо, Кернер в 1869 г. и Дюар в 1871 г. [5], а представление о пиридине как азабензоле (**1**) было наконец сформулировано Ладенбургом [6] в 1888 г. Доказательство, что пиколин и лутидин являются производными пиридина, было получено при окислении алкильных групп в карбоксильные и декарбоксилировании образовавшихся кислот (см. [4]).

### 16.1.1. МОЛЕКУЛА ПИРИДИНА

Пиридин, как и бензол, содержит систему делокализованных 6π-электронов; молекулярные параметры пиридина представлены в формуле (**2**), где длины связей C—C и C—H чрезвычайно близки к тем же величинам в бензоле (C—C 0,1397 нм; C—H 0,1084 нм). Сходство с бензолом явно проявляется также в ультрафиолетовом [8] и инфракрасном [9] спектрах пиридина, однако в отличие от бензола пиридин имеет большой дипольный

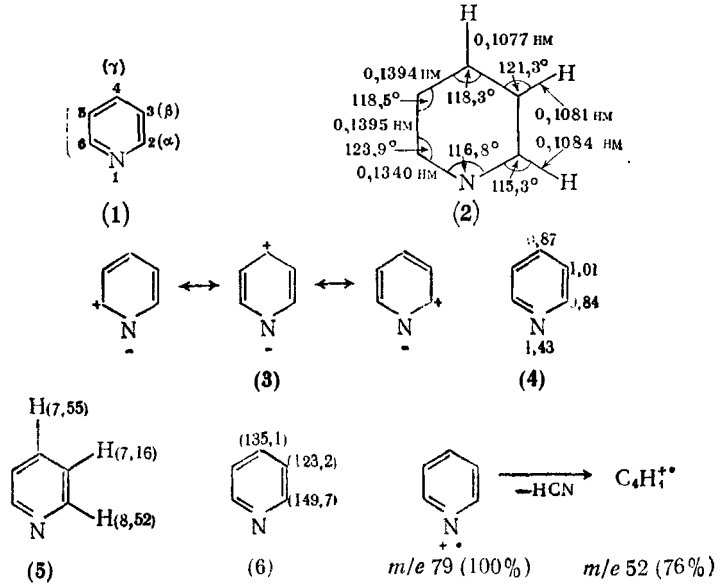
* «Пиколин» и «лутидин», полученные Андерсоном, по всей вероятности, были смесью изомеров; например, окисляя «пиколин» перманганатом калия, Вейдель [4] получил смесь пиридин-2- и -3-карбоновых кислот.

момент (2,26D)*. Поляризация молекулы, представленная каноническими структурами (3), определяет электронную плотность на различных атомах кольца; эти величины можно рассчитать методом молекулярных орбиталей, а также по химическим сдвигам в спектрах $^1$H- и $^{13}$C-ЯМР.

Типичные величины расчетной π-электронной плотности [11] представлены на формуле (4) (получены с использованием расширенной теории Хюккеля). Приведенные данные иллюстрируют общий итог всех подобных вычислений: π-электронная плотность в разных положениях кольца убывает в порядке $1 > 3 > 4 \approx 2$.

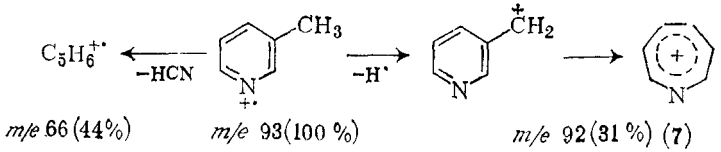
Величины химических сдвигов на ядрах $^1$H [12] и $^{13}$C [13] различных атомов пиридина представлены в формулах (5) и (6) (в млн$^{-1}$, в сторону слабых полей относительно сигнала тетраметилсилана; растворы в $CCl_4$). Смещение в сторону слабых полей наиболее выражено в положениях 2 и 6, заметно оно и в положении 4. Константы спин-спинового взаимодействия (по протонам) простых пиридиновых производных [12] имеют приблизительно следующие значения: $J_{2,3}$ 4,0—6,0; $J_{3,4}$ 6,8—9,2, $J_{2,4}$ 1,0—2,5; $J_{3,5}$ 0,6—1,9; $J_{2,6}$ 0—0,5; $J_{2,5}$ 0—1,8 Гц.

Характерная черта масс-спектра самого пиридина [14] — интенсивные пики ионов, соответствующие $M^{+\cdot}$ и $(M - HCN)^{+\cdot}$. В масс-спектрах замещенных пиридинов тоже могут наблюдаться ионы $(M - HCN)^{+\cdot}$, но в случае алкилпиридинов существуют конкурирующие процессы фрагментации, которые приводят к иону пиридилметилена (или, что более вероятно, азатропилия (7) [14]).




* Таблицу дипольных моментов простых пиридинов см. в. [10а].






## 16.1.2. ПИРИДИНЫ КАК ТРЕТИЧНЫЕ ОСНОВАНИЯ

### 16.1.2.1. Протонирование

Пиридин и его гомологи являются слабыми основаниями: сам пиридин в воде при 25 °C имеет $pK_a$ 5,20; значения $pK_a$ простых алкилпиридинов лежат в пределах 5,5—7,5 [15а]. Донорные заместители в кольце понижают основность, особенно заместители в положениях 2 и 6. Это хорошо иллюстрирует пример хлорированных пиридинов со следующими значениями $pK_a$: 2-хлор- 0,72; 3-хлор 2,84; 4-хлор- 3,83; 2,3-дихлор- —0,85; 2,6-дихлор- —2,86; пентахлор- —6,02.

### 16.1.2.2. Кватернизация

Алкилгалогениды (и реакционноспособные арилгалогениды) реагируют с пиридином, образуя четвертичные соли *N*-алкил- (или *N*-арил)пиридиния. Метилирование, например, обычно проводят метилиодидом. Для метилирования пиридина применяют также диазометан в присутствии фторборной кислоты [16]. Метилирование большинства слабоосновных пиридиновых производных, например пентагалогенпиридинов, можно осуществить с помощью метилфторсульфоната [17].

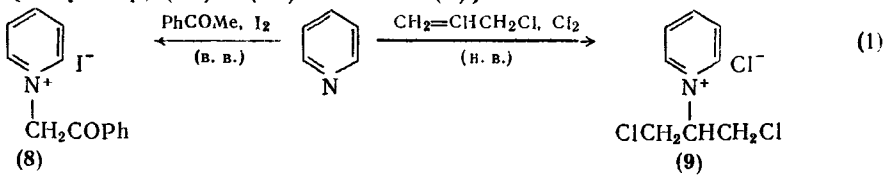
Алкилирование пиридинов алкилгалогенидами может сопровождаться дегидрогалогенированием последних и образованием алкенов. Элиминирование особенно существенно в случае вторичных и третичных галогенидов, когда образующийся алкен входит в сопряженную систему или если гетероатом в пиридине стерически затруднен (например, в *сим*-коллидине — 2,4,6-триметилпиридине), и поэтому *N*-протонирование идет легче *N*-алкилирования [18].

В некоторых случаях соли пиридиния удобно получать реакцией пиридина с реакционноспособным метиленовым соединением и иодом [19] {например, получение (8)}, а в других — реакцией пиридина с алкеном и галогеном [20] {например, получение (9), схема (1)}.

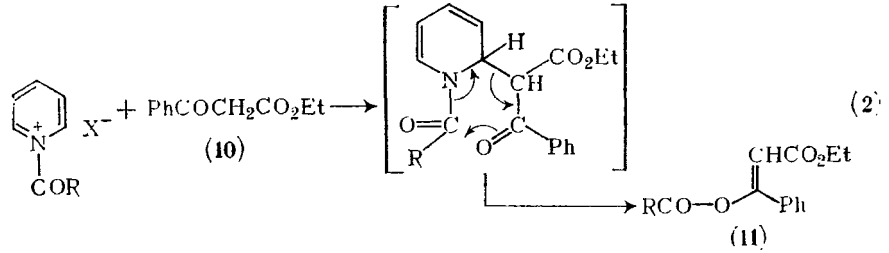
Соли *N*-ацилпиридиния, образующиеся при реакции пиридинов с ацилгалогенидами или ацилангидридами, можно выделить, несмотря на их высокую реакционную способность [21, 22], в силу которой они быстро гидролизуются даже атмосферной влагой. Они чрезвычайно легко подвержены нуклеофильным атакам по карбо-

нильному атому и являются поэтому очень эффективными ацилирующими агентами.

Промежуточное образование *N*-ацилпиридиниевых солей установлено при катализируемом гидролизе ангидридов [23] (т. е. ацилировании воды); *N*-ацилпиридиниевые соли рассматриваются как интермедиаты и в других реакциях ацилирования в растворе пиридина, таких как превращения ацилгалогенидов в ангидриды [22, 24] или диацилсульфиды [22] (диацилирование воды или сульфида водорода) или *O*-ацилирование β-кетоэфиров [25] {например, **(10)**→**(11)** по схеме (2)}.




(1)




(2)

4-(*N*,*N*-диалкиламино)пиридины, очевидно, намного активнее катализируют ацилирование, чем сам пиридин; их применяли для ацилирования стерически затрудненных спиртов [26]. Высокая эффективность этих пиридиновых производных, вероятно, вызвана их повышенной основностью ($pK_a$ диметиламинопроизводного 9,71) и относительной устойчивостью *N*-ацилпроизводных: некоторые из них так устойчивы, что сохраняются в течение нескольких месяцев и применялись для *N*-ацилирования аминокислот в водных щелочах [27].

Соли *N*-нитропиридиния в некоторых случаях служат эффективным нитрующим средством [28]; пербромид пиридина (*N*-бромпиридинийбромид?) и пербромид гидробромида пиридиния $C_5H_5N^+HBr_3^-$ нашли применение в качестве бромирующих агентов [29], а аддукт пиридина с триоксидом серы ($C_5H_5N^+—SO_3^-$) служит удобным источником $SO_3$ при получении сульфатов и сульфонатов [30].

### 16.1.2.3. Образование *N*-оксидов

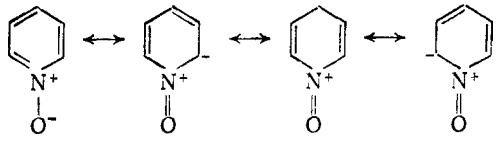
*N*-Окисление пиридинов обычно достигается реакцией с пероксикислотами. Самый обычный реагент — перуксусная кислота, которую можно приготовить *in situ* из 30 %-ного пероксида

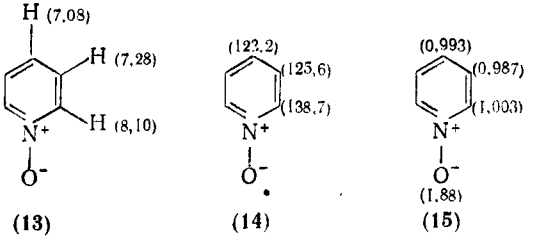


водорода в уксусной кислоте [31]. Применяют также и ароматические пероксикислоты (например, пербензойную, *м*-хлорпербензойную, пероксифталевую кислоты) [32]. Преимущество последних состоит в том, что реакцию можно проводить в мягких условиях в неполярных растворителях, таких как хлороформ. Пиридины с меньшей основностью требуют более сильных окислителей или жестких реакционных условий: пентагалогенпиридины, например, окисляются трифторперуксусной кислотой [33] или пероксидом водорода и органической кислотой в присутствии серной кислоты [34].

### 16.1.2.4. Свойства и реакции *N*-оксидов пиридинов

Обычное изображение *N*-оксида пиридина формулой **(12а)** совершенно не учитывает обратного перемещения электронной плотности от атома кислорода в кольцо [это явление может быть представлено каноническими формулами **(12б—г)**]. Между тем такое перемещение весьма существенно, что следует из измерений дипольного момента [35] и из спектров $^1$H-ЯМР [36] и $^{13}$C- [13]. Дипольный момент *N*-оксида пиридина равен 4,24 D, что значительно меньше суммы дипольных моментов пиридина и связи $N^+—O^-$ ($\approx$6,6 D). Величины химических сдвигов $^1$H и $^{13}$C *N*-оксида пиридина, приведенные соответственно в формулах **(13)** и **(14)**, показывают, что слабопольный эффект в положениях 2 и 4 в *N*-оксиде меньше, чем в самом пиридине. Электронная плотность на атомах С-2 и С-4 *N*-оксида повышена по сравнению с пиридином {расчетные данные [37] показаны в формуле **(15)**}.



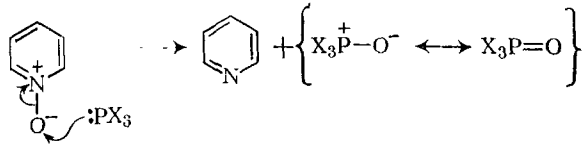

Основной признак масс-спектров *N*-оксидов пиридинов [38] — интенсивный ион $(M—16)^+$.

*N*-Оксиды пиридинов — более слабые основания, чем соответствующие им пиридины: $pK_a$ *N*-оксида незамещенного пиридина

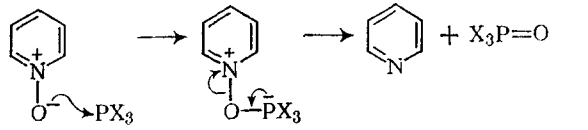
составляет 1,90; значения $pK_a$ большинства простых аналогов лежат в пределах от —2 до +3 [39а]. Алкилирование и ацилирование *N*-оксидов происходит по атому кислорода; образующиеся соли *N*-алкокси- и *N*-ацилоксипиридиния служат полезными синтетическими интермедиатами в силу легкости, с которой они вступают в реакции нуклеофильного присоединения-отщепления ($AE_3$-реакции, см. разд. 16.1.3.2).

Восстановление *N*-оксидов и регенерация исходных пиридинов достигаются с помощью разнообразных восстанавливающих агентов [39б, 40а]. Выбор реагента в каждом частном случае зависит от природы других заместителей в молекуле. Например, каталитическое гидрирование над никелем Ренея, над палладием на угле [41] или такие реагенты, как железо в уксусной кислоте [42], оксалат железа(II) [43] или борогидрид натрия и хлорид алюминия [44], по-видимому, действуют кроме *N*-оксидной и на другие группы, способные к восстановлению.

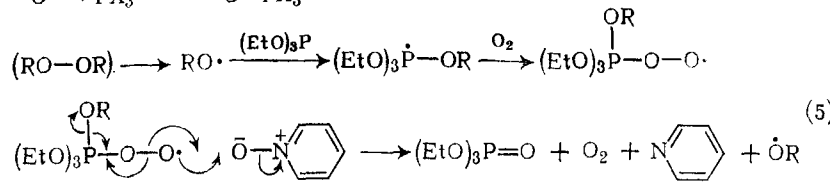
Чаще всего используются такие восстановители, как соединения фосфора(III), особенно тригалогенпроизводные. Трихлорид фосфора в хлороформе [39с, 40с], как и трифенилфосфин [45], восстанавливают разнообразные *N*-оксиды, хотя в последнем случае требуется повышенная температура. Менее изучено дезоксигенирование с помощью фосфористых эфиров, но показано [46], что реакция *N*-оксида пиридина с триэтилфосфитом облегчается в присутствии кислорода и пероксида, и, следовательно, для нее, по крайней мере в данном случае, более вероятен свободнорадикальный механизм {схема (5)}, чем ионные схемы (3) и (4).




(3)




(4)




(5)

Восстановление галогенидами фосфора явно не пригодно, если *N*-оксид пиридина содержит другие сильные нуклеофильные заместители (например, аминогруппу); реакция с галогенидами фосфора и фосфитами может также не подойти, если исходное вещество имеет в положениях 2 или 4 легко подвижные группы: в этом случае возможна побочная реакция их вытеснения. Особенно легко замещаются нитрогруппы: на галоген в реакциях с тригалогенидами фосфора [47] и диалкилфосфонильную группу в реакциях с триалкилфосфитами [48]. Восстановление *N*-оксидов пентахлоридом фосфора обычно сопровождается хлорированием кольцевых атомов углерода [49].



Среди серусодержащих восстанавливающих агентов наиболее успешно применяли диоксид серы [50], диарилдисульфиды [51], тиомочевину [52] и диметилсульфоксид [53], хотя последний может действовать и на другие заместители в молекуле, если они чувствительны к окислению.

### 16.1.2.5. Илиды пиридиния

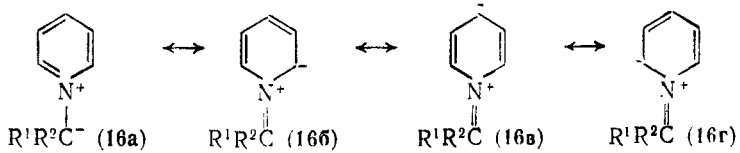
Положительно заряженный гетероатом в солях пиридиния оказывает активирующее влияние на примыкающую к нему метиленовую группу. Если эта метиленовая группа активирована еще и другим электроноакцепторным заместителем, то соль пиридиния вступает в реакции, типичные для высокоактивных метиленовых соединений, например 1,3-дикарбонильных соединений. Карбаноны, производимые от этих пиридиниевых солей [например, **(16а)**], обычно называют илидами пиридиния.

Илиды пиридиния можно формально производить, однако, не только депротонированием ионов *N*-алкилпиридиния [54], но и присоединением карбенов к пиридинам; практически их обычно получают первым способом, хотя известны и немногие примеры {например, получение **(17б)** по схеме (6)} [55], где используется присоединение карбена. Дицианметилид **(18)** получен [56] реакцией пиридина с дицианоксираном {схема (7)}, хотя общая применимость реакций такого типа не установлена.

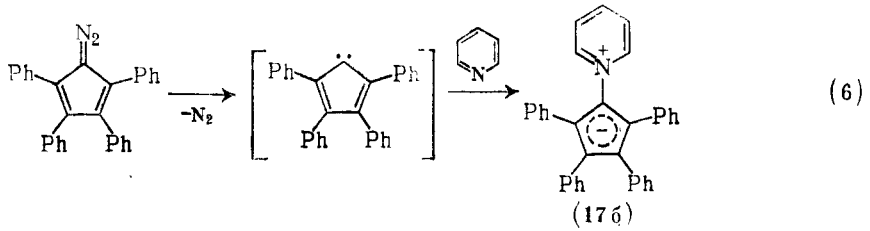
Устойчивость илидов пиридиния зависит от эффективности, с какой делокализуется отрицательный заряд на углероде. Стабилизующие группы ($R^1$ и/или $R^2$ в формулах **(16)**], при наличии которых возможно выделение илида, это акцепторы электронов типа карбонильной [57] и цианогруппы [56]. Другие илиды, выделяемые в свободном состоянии,— **(17)** [55, 58], **(19)** [59] и **(20)** [60] — стабилизованы вследствие делокализации заряда внутри ароматической системы. Электроноакцепторные группы в положении 4 пиридинового кольца тоже способствуют стабилизации илидов, что и следует из канонической формулы **(16в)**. Как и ожидается, простейший илид, пиридинийметилид **(21)**, чрезвычайно неустойчив: его считают интермедиатом в реакциях по схемам (8) и (9) [62].

Синтетическое применение пиридинийилидов в качестве нуклеофильной частицы и общая «метиленовая» реакционноспособность *N*-алкилпиридиниевых солей послужили темой серии обзоров Кренке [63]. Илиды, стабилизованные карбонильной функцией, алкилируются и ацилируются [64] подобно анионам 1,3-дикар-

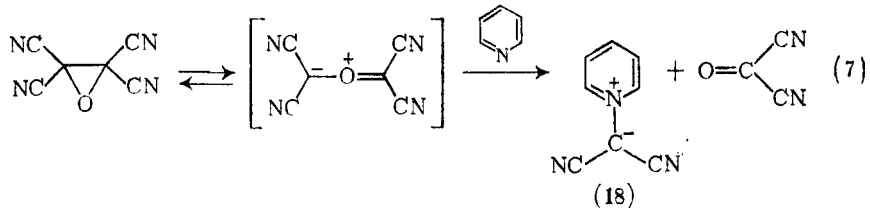
бонильных соединений и могут вступать в реакцию Михаэля с сопряженными енонами. Реакция с альдегидами {схема (10)} дает нормальные аддукты и/или продукты конденсации



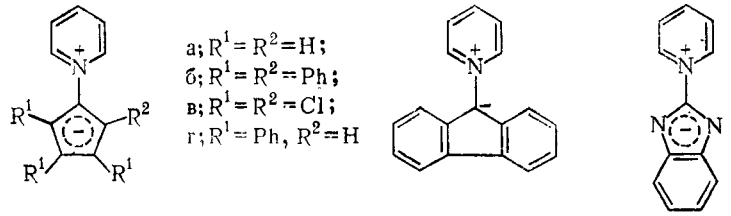
(16а) (16б) (16в) (16г)



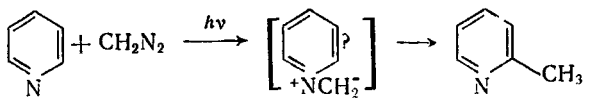
(17б) (6)



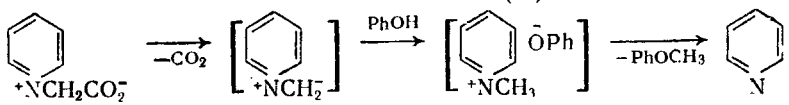
(18) (7)



(17) (19) (20)



(21) (8)

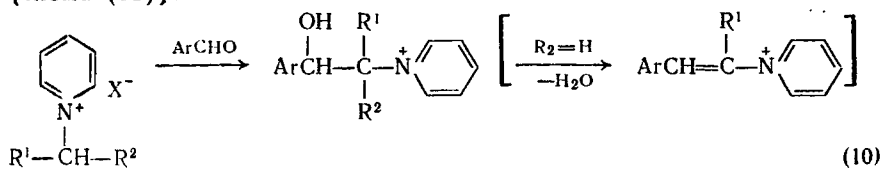


(9)

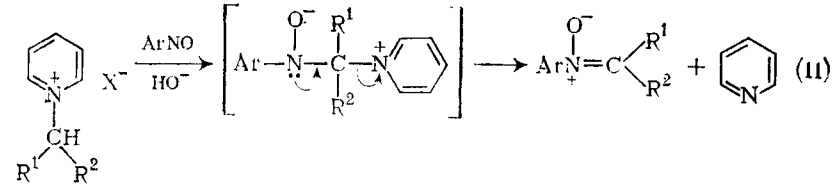
(в отличие от соответствующей реакции с илидами фосфония, реакция Виттига). Аналогичная реакция с производными нитрозобензола {схема (11)} приводит, однако, к образованию нитрона, причем элиминируется пиридин; вариант последнего



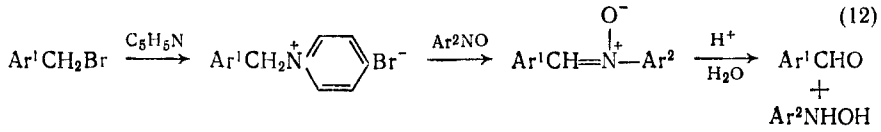
процесса, обычно называемый окислением Кренке, применяют для превращения бензилгалогенидов в производные бензальдегида {схема (12)}.



(10)



(11)

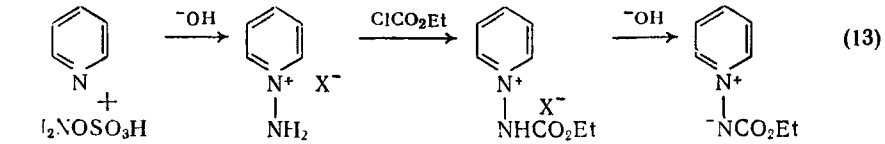


(12)

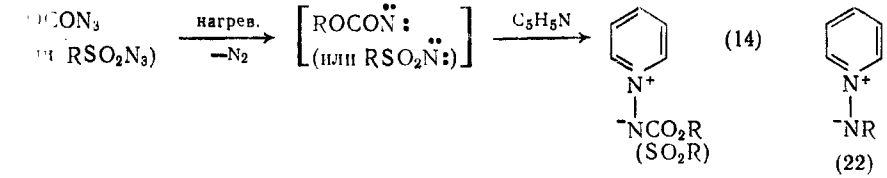
### 16.1.2.6. Имины пиридиния

Эти соединения, например (22), представляют собой азотистые аналоги илидов пиридиния. Они могут быть получены, как и следует ожидать, депротонированием солей *N*-аминопиридиния [65] {схема (13)} или реакцией пиридинов с нитренами [66, 67] {схема (14)}. Как и соответствующие илиды, их можно выделить, только если отрицательный заряд делокализован заместителем R [в формуле (22)], но этот заместитель не обязательно столь мощный акцептор электронов, как в ряду илидов пиридина. Например, имины, в которых R = Ph, выделить можно, а илиды типа (16, $R^1 = R^2 = Ph$) — нельзя.

Как илиды, так и имины пиридиния вступают в реакции циклоприсоединения, характерные для 1,3-диполярных систем. Наиболее известны из этих превращений {схемы (15)—(18),



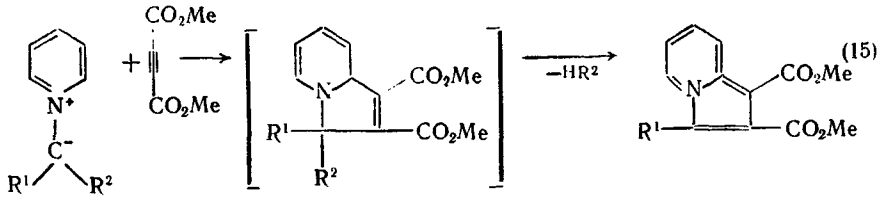
(13)



(14)

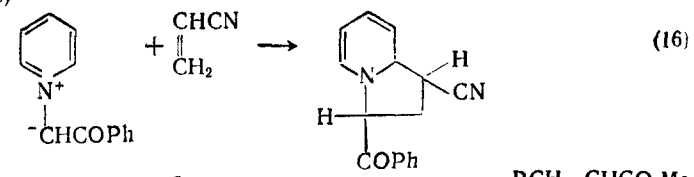
соответственно по [68—71]} реакции с ацетиленовыми или олефиновыми эфирами, приводящие к производным индолизина или азаиндолизина. Аллильные илиды или имины сами могут циклизоваться в производные индолизина или азаиндолизина, спонтанно или при нагревании {схемы (19)—(21)}.

Схемы (18), (19а) [72] и (21а) [73б] показывают, однако, что циклоприсоединение может осложняться побочными реакциями. Расщепление связи $N^+—X^-$, как в примерах (19а) и (21а), более частое в фотохимических реакциях илидов и иминов пиридиния (см. разд. 16.1.3.4), наблюдалось [74] и при термолизе простых илидов {схема (22)}. Сложное равновесие между циклоприсоединением и расщеплением связи $N^+—X^-$ наблюдается также в реакции илидов и иминов пиридиния с циклопропеноном {схемы (23)—(25)}: если с дифенилциклопропеноном [75] идет обычное нуклеофильное присоединение и аддукты распадаются на кетены и пиридин [76], то с метилфенилциклопропеноном образуется также и циклоаддукт (**24**) и/или (**25**) [77].

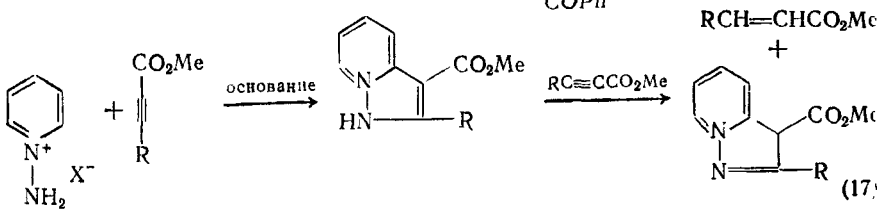


(15)

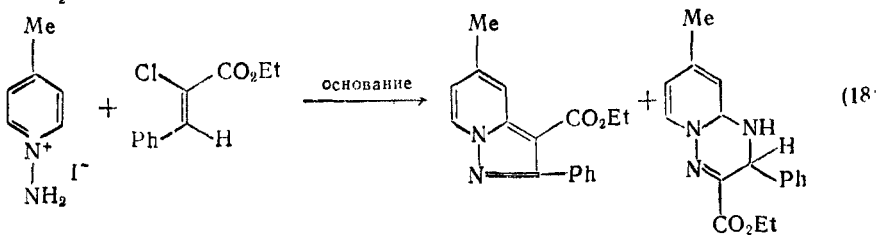
($R^2$ = CN или Ts)



(16)



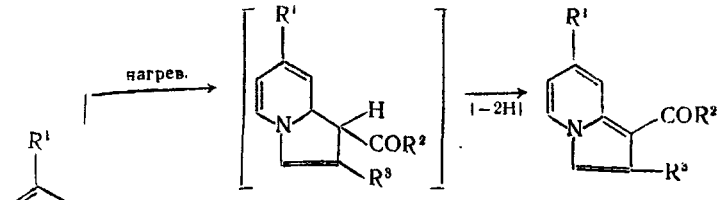
(17)



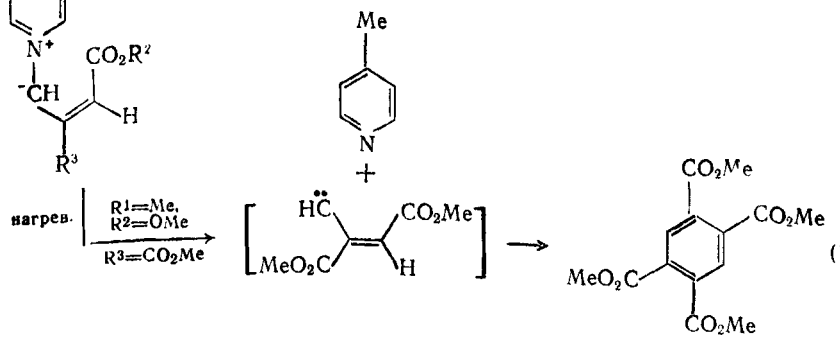
(18)

(**23**)

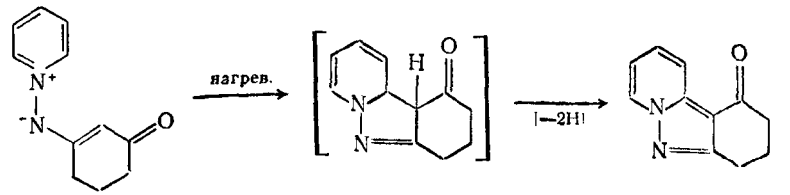




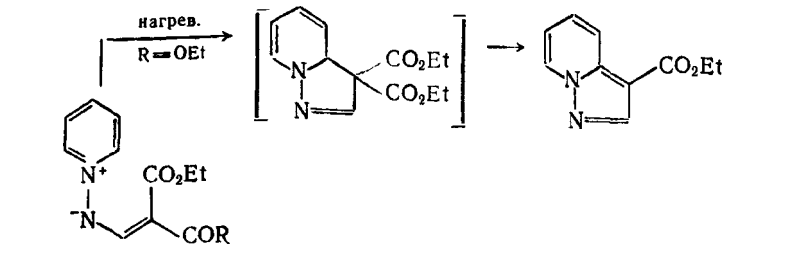
(19)



(19а)

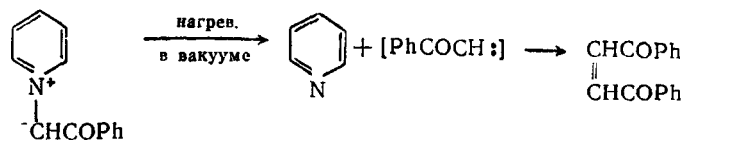


(20)



(21)

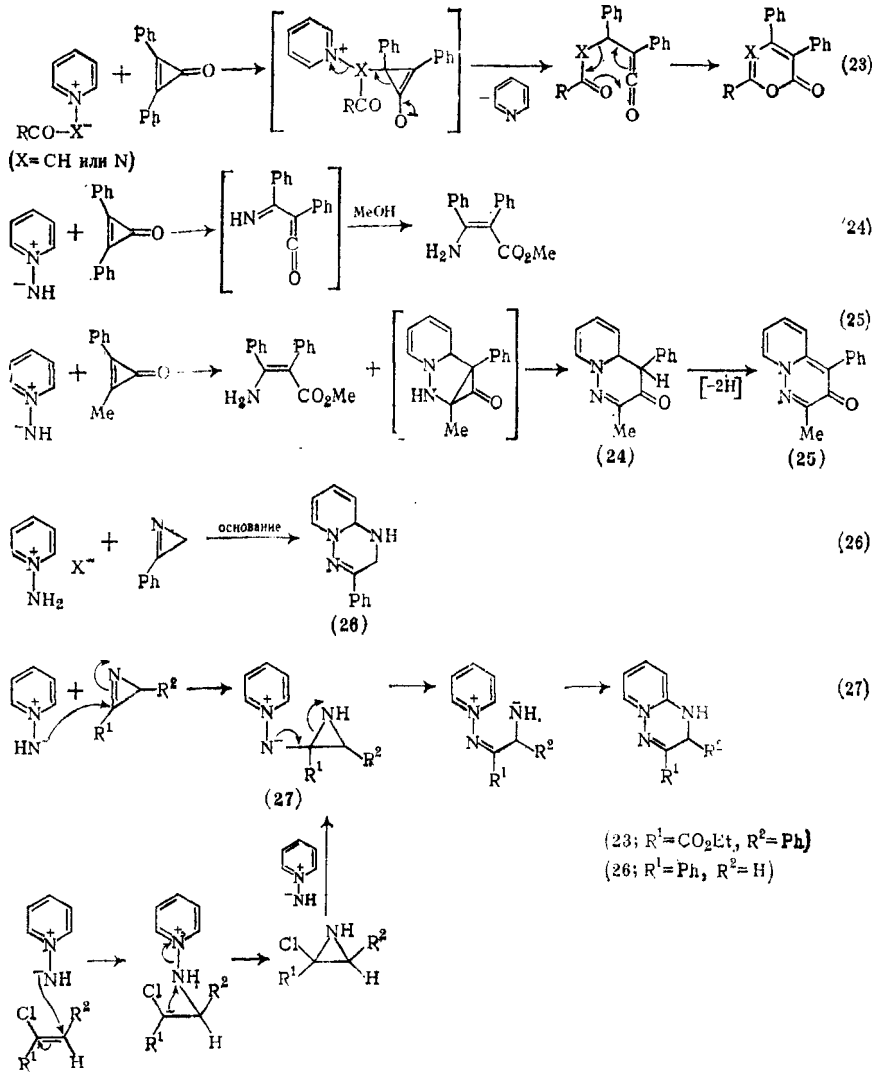
(21а)



(22)

Образование производного пиридотриазина (**23**) по схеме (18) имеет параллель в реакции иминов пиридиния с азиринами {схема (26)} [78], и возможно, что оба процесса протекают через

однотипный интермедиат, например азиридиноимин пиридиния (27) {схема (27)}.

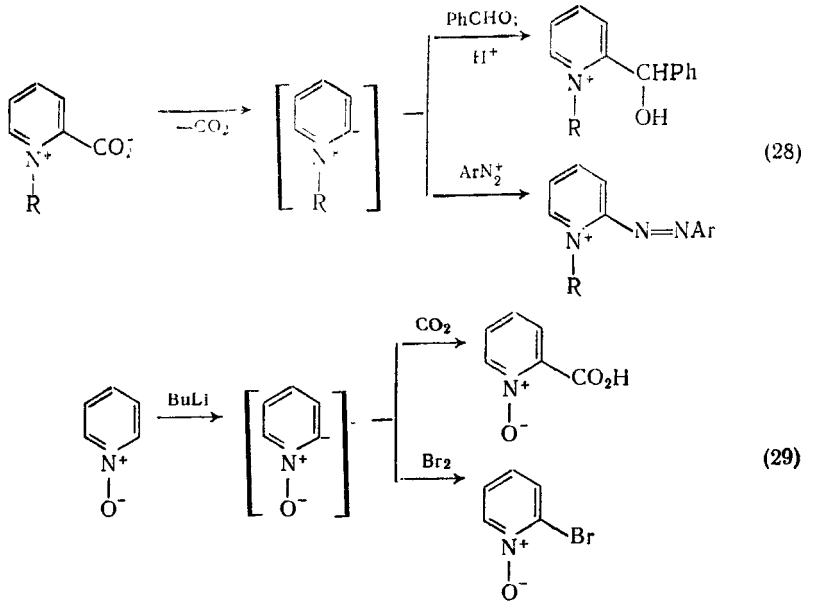



### 16.1.2.7. Другие пиридинсодержащие цвиттерионы

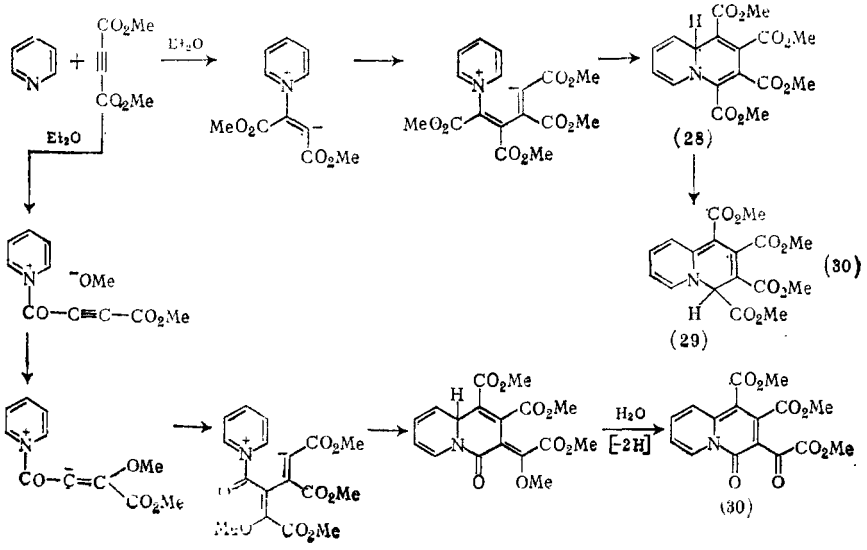
Илиды пиридиния, отрицательный заряд которых локализован в положении 2 (кольца), представляют собой реакционноспособные интермедиаты, образующиеся при декарбоксилировании пиридинкарбоновой-2 кислоты и *N*-алкилпиридинкарбоксилатов-2 {схема (28)} [79]. Они были открыты методом улавливания

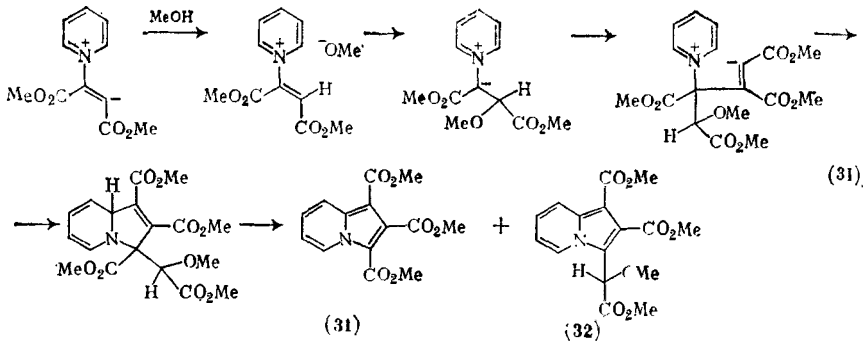


электрофилами типа альдегидов или солей диазония. Таким же образом были уловлены анионы, образующиеся из *N*-оксидов пиридина при реакции с сильными основаниями [80] {схема (29)}.




Цвиттерионы получают также присоединением пиридинов к эпоксидам и к соответствующим образом активированным системам с кратными связями (например, к α,β-непредельным эфи-





(31) (32)

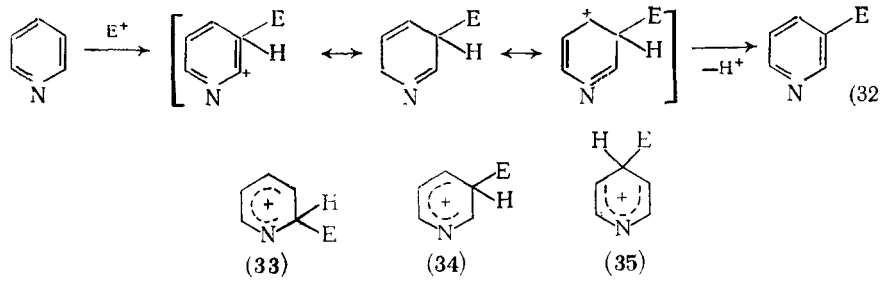
рам или хинонам). Среди этих реакций лучше известна и тщательнее изучена конденсация пиридина с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты {схемы (30), (31)} [81], которая составляет часть классического исследования Дильса и Альдера, проведенного в 1930-х годах. Продукты этой реакции зависят от примененного растворителя: в эфире были получены три производных хинолизина (28)—(30), а в метаноле соединения (31), (32) и оба индолизина.

### 16.1.3. ПИРИДИНЫ КАК АНАЛОГИ БЕНЗОЛА

#### 16.1.3.1. Электрофильное замещение *

Электрофильное замещение пиридина и его простых производных удается лишь с большим трудом. Парциальный фактор скорости при электрофильном замещении самого пиридина имеет порядок $10^{-6}$, т. е. близок к таковому для нитробензола; подобно нитробензолу пиридин вступает в электрофильное замещение в положение 3. Это согласуется с предсказанием простой теории резонанса {схема (32)}, поскольку в промежуточном катионе электроноакцепторный гетероатом не обязательно несет частичный положительный заряд. Расчеты [11] также показали, что на атом С-3 приходится наибольшая электронная плотность [см. формулу (4)], а расчеты стабильности промежуточных катионов по методу [83] указывают, что (34) должен быть устойчивее, чем (33) или (35).

Но поскольку пиридины — это основания, электрофильная атака может проходить у них скорее по атому азота, чем по С-атому кольца. В результате в электрофильное замещение по углероду часто вступают не сами свободные основания, а соединения, в которых атом азота протонирован, кватернизован или координирован с другим атомом или группой. Реакционная способность таких соединений пиридиния по отношению к электрофилам намного ниже, чем у свободных оснований: парциальный фактор скорости электрофильного замещения ионов пиридиния по данным [84а, 86а] не превышает $10^{-18}$—$10^{-20}$.



(33) (34) (35)

##### *(1) Обмен водорода*

Катализируемое кислотами дейтерирование и тритиирование простых пиридинов включает атаку на сопряженную кислоту [87]. Пиридоны реагируют как свободные основания или катионы [86, 87, 88в, г], аминопиридины могут реагировать в виде свободных оснований, монокатионов или дикатионов [86б, 86г, 90], в зависимости от кислотности раствора.

##### *(2) Нитрование*

Из всех типов электрофильного замещения в ряду пиридина нитрование изучено, по-видимому, наиболее широко. Нитрование пиридинов с высокой основностью ($pK_a > 1$) обычно идет через сопряженные кислоты, а реакция слабоосновных пиридинов ($pK_a < -2{,}5$), как правило, проходит со свободными основаниями [86б]. В интервале значений $pK_a$ от $-2{,}5$ до $+1$ происходит обращение механизма и реакционной способности: слабые основания нитруются гораздо легче своих аналогов с большей основностью.

Пиридин не нитруется фторборатом нитрония по углероду; эта реакция приводит только к фторборату *N*-нитропиридиния [89]. Для успешного нитрования пиридина требуются исключительно жесткие условия (например, нитрат натрия или калия в дымящей серной кислоте при 300 °С или нитрование $N_2O_4$ в паровой фазе), а выходы 3-нитропиридина очень низки [91]. Низкие выходы получены и при нитровании 2-метил- [92а] и 2,4-диметилпиридинов [93], но 2,6-диметил- и 2,4,6-триметилпиридины нитруются в положение 3 (выход 65 %) нитратом калия в дымящей серной кислоте при 100 °С [92]. Парциальный фактор скорости в последнем случае равен $3{,}5 \cdot 10^{-12}$; здесь, как и в предыдущих случаях, атакуется сопряженная кислота, поскольку нитрование *N*-метильной соли 2,4,6-триметилпиридина идет в тех же условиях с хорошим выходом [84б, 86а].

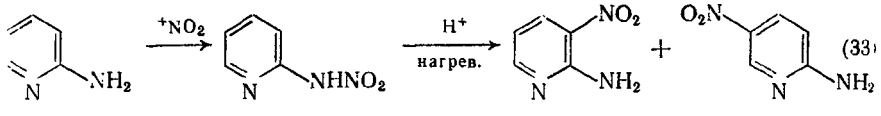
* Другие сведения по этому разделу см. в [10б, 15б, 82 и 83].

Действие нитрующих агентов на галогенпиридины наглядно показывает разницу между реакцией свободного основания и сопряженной кислоты. 3-Бромпиридин ($pK_a$ 2,84) нитруется (в виде сопряженной кислоты) нитратом калия в олеуме только при 270 °C с низким выходом давая 5-нитросоединение [94]. 2,6-Дихлорпиридин ($pK_a$ —2,86), напротив, реагирует (в виде свободного основания) со смесью концентрированной азотной (95 %) и серной (90 %) кислот при 115 °C, давая почти 50 % 3-нитропроизводного [86а].

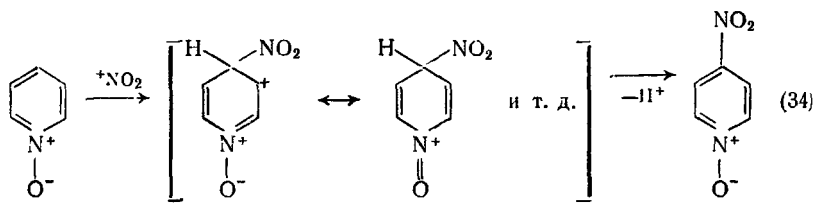
Как и в ряду бензола, сильные электронодонорные заместители облегчают электрофильное замещение в пиридине, а входящий электрофил занимает *орто-* или *пара*-положения. 2-Алкоксипиридины дают 5-нитропроизводные, 3-алкоксипиридины — 2-нитропроизводные [95]. Диалкоксипиридины можно пронитровать дважды, несмотря на суммарное дезактивирующее влияние гетероатома и первой нитрогруппы (реакция в 90 %-ной серной кислоте); второе нитрование происходит с непротонированным мононитросоединением и поэтому подавляется в более концентрированной кислоте, где идет протонирование даже слабоосновного мононитропроизводного [86а, б].

Гидроксипиридины и пиридоны нитруются легко: пиридон-4 в положение 3 (и 5) [88d], пиридон-2 — в положение 3 или 5 в зависимости от реакционных условий [96], а 3-гидроксипиридин — в положение 2 [95б, 97]. 2,4- и 2,6-Дигидроксипиридины (4- и 6-гидроксипиридоны-2) дают 3-нитропроизводные [95б, 98].

При нитровании аминопиридинов вначале образуются нитраминопиридины {схема (33)}, которые после перегруппировки дают *о-* или *п*-нитроаминосоединения [99]. По-видимому, то же самое происходит и при нитровании *N*-алкиламинопиридинов [100], но N,N-диалкиламинопиридины нитруются «нормально» (через моно-катионы) [101]. Производные 3-аминопиридина проявляют некоторую аномалию: например, 3-нитраминопиридин дает при перегруппировке только производные азо- или гидроксипиридина



(33)



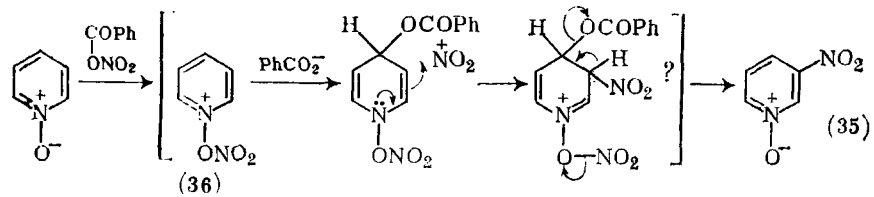
(34)

[102], а 3-(*N*,*N*-диметиламино)пиридин нитруется с очень низким выходом [101]. Удовлетворительные результаты при нитровании производных 3-аминопиридина получены, по-видимому,



только с *N*-метил- [100б], *N*-этоксикарбонил- [103] и *N*-метилсульфонилпроизводными [104]; все они дают в качестве главного продукта 2-нитропиридины.

*N*-Оксиды пиридинов нитруются гораздо легче исходных оснований. Нитрование *N*-оксида самого пиридина азотной кислотой или нитратом калия в серной кислоте [105] дает высокие выходы *N*-оксида 4-нитропиридина {схема (34)}; парциальный



(35)

(36)

фактор скорости этого процесса [86в] равен $4 \cdot 10^{-6}$. Нитрование, по-видимому, идет с непротонированным *N*-оксидом [86в, 106]; высокую реакционную способность и ориентацию замещения можно объяснить смещением электронов с кислородного атома *N*-оксида в кольцо (см. с. 19).

Хотя схема (34) адекватно отражает механизм, были предложены и другие схемы процесса [106б], в том числе образование *О*-нитрокатиона (36) с последующей перегруппировкой по типу перегруппировки нитрамина. Интермедиаты типа (36) почти наверняка образуются при нитровании *N*-оксида пиридина бензоилнитратом, которое дает *N*-оксиды 3-нитро- и 3,5-динитропиридина [107] {схема (35)}.

*N*-оксиды замещенных пиридинов нитруются азотной и серной кислотами почти исключительно в положение 4, если только оно не занято каким-либо заместителем [40б]; *N*-оксиды 4-замещенных пиридинов нитруются с трудом, реакция протекает через сопряженную кислоту. В присутствии сильных электронодонорных заместителей даже протонированные формы реагируют относительно легко: например, *N*-оксид 4-гидроксипиридина (*N*-гидроксипиридон-4) [108] и *N*-оксид 2,4,6-триметоксипиридина [86в] без труда дают 3-нитропроизводные. Мощный *орто-* и *пара*-ориентирующий эффект гидрокси-, алкокси- и аминогрупп проявляется при нитровании *N*-оксидов 2-гидрокси- [109] и 2-(*N*,*N*-диметиламино)пиридина [101] в 5-нитропроизводные, а также *N*-оксидов 3-гидрокси- и 3,5-диалкоксипиридинов в 2-нитросоединения [86в, 97]. *N*-Оксиды 2- и 3-моноалкоксипиридинов нитруются, однако, в положение 4 [97, 109а].

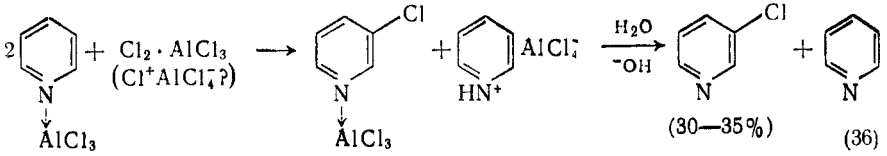
### *(3) Галогенирование*

В силу обедненности пиридинового ядра электронами электрофильное галогенирование простых пиридинов требует жестких реакционных условий.

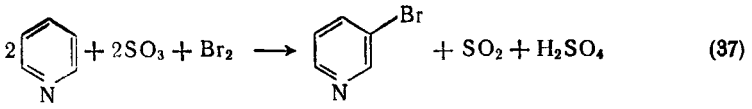
Высокотемпературное парофазное хлорирование пиридина молекулярным хлором дает сложную смесь продуктов. При действии хлора на пиридин в присутствии большого избытка хлорида алюминия образуется 30—35 % 3-хлорпиридина [110]; пока это единственный способ прямого электрофильного хлорирования, имеющий лабораторную ценность {схема (36)}.

Бромирование пиридина, напротив, можно провести довольно просто, бромом в олеуме [111а]. Главным продуктом (около 90 %) является 3-бромпиридин; в качестве побочных продуктов идентифицированы дибромпиридины. Таким же способом бромируются и метилпиридины [111в]. Эти реакции, по-видимому, включают стадию электрофильной атаки $Br^+$ на аддукт пиридина с $SO_3$ {схема (37)}. В одной из ранних работ о бромировании пиридина в паровой фазе при высокой температуре было показано, что в этих условиях образуется смесь бромзамещенных; при 300 °С бромирование направлено в положения 3 и 5, при 500 °С оно идет в положения 2 и 6 [111с].

Прямое иодирование пиридина относительно мало изучено; удобного препаративного синтеза иодпиридинов до сих пор нет. Пиридин, иод и олеум при 320 °С дают 3-иодпиридин с выходом всего лишь 18 % [112].




(36)




(37)

Гидрокси- и аминопиридины галогенируются, подобно фенолу и анилину, очень легко; все три *орто-* и *пара*-положения по отношению к электронодонорной группе замещаются даже в мягких условиях (табл. 16.1.1). Из кинетических данных [113] следует, что 2-аминопиридины бромируются в виде непротонированных оснований; по всей вероятности так же реагируют и другие члены этого ряда.

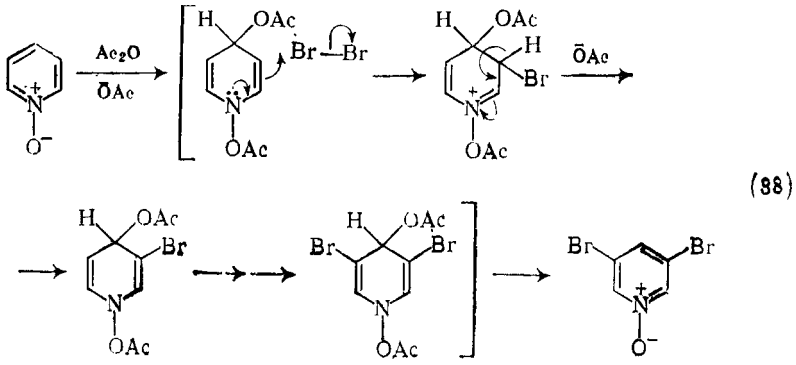
Бромирование — единственный вид галогенирования *N*-оксидов пиридинов, о котором имеется достаточно сведений. Если нитрование идет относительно легко, то прямое бромирование *N*-оксида пиридина связано с большими трудностями. Бромирование в олеуме при 120 °С [115] дает, однако, хорошие выходы 3-бромпроизводных (реакция, очевидно, включает атаку на протонированную форму или на аддукт с $SO_3$). Бромированием в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия получено 35 % *N*-оксида 3,5-дибромпиридина [116], очевидно по механизму, показанному на схеме (38). Выше (см. разд. 16.1.2.7) отмечалось бромирование *N*-оксида пиридина депротонированием с последующей реакцией с бромом, но выход *N*-оксида 2,6-дибромпиридина мал. Неудовлетворительно проходит и соответствующее хлорирование.



*Таблица 16.1.1. Галогенирование гидрокси- и аминопиридинов*

| Заместитель | Положение галогена в продукте | | |
|---|---|---|---|
| | хлор- | бром- | иод- |
| 2-Гидрокси- | 5, 3,5 [113а] | 3,5 [109б] | 5, 3,5 [113б] |
| 3-Гидрокси- | 2 [97] | 2, 2,6, 2,4,6 [97] | 2, 2,6, 2,4,6 [97, 113б] |
| 4-Гидрокси- | | 3,5 [113в] | 3, 3,5 [113б] |
| 2,4-Дигидрокси- | | 3 [113г] | |
| 2-Амино- | 5 [113д, е] | 5, 3,5 [113д, ж] | 5 [130а] |
| 3-Амино- | 2, 2,6 [113] | 2, 2,6, 2,4,6 [113, 113з] | 2,6 [113и] |
| 4-Амино- | | | 3, 3,5 [113к] |
| *N-Оксиды* | | | |
| 2-Гидрокси- | | 3, 3,5 [109б] | |
| 3-Гидрокси- | | 2, 2,6, 2,4,6 [97] | 4,6 [97] |
| 4-Гидрокси- | | 3,5 [114] | |

Как и следует ожидать, бромирование *N*-оксидов гидроксипиридинов идет в относительно мягких условиях и приводит к продуктам, указанным в табл. 16.1.1.



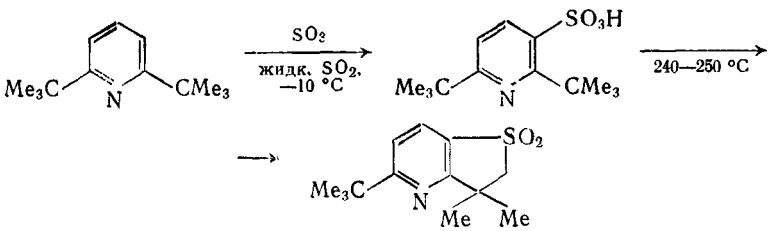

(38)

### *(4) Сульфирование*

Сульфирование пиридина олеумом при 220—270 °С в присутствии сульфата ртути дает с высоким выходом пиридинсульфокислоту-3 [117]; при более высоких температурах возможно десульфирование и перегруппировка в 4-сульфокислоту [117б]. Три изомерных метилпиридина аналогично моносульфируются при высокой температуре [117а], но 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин сульфируется очень легко [118а]: действием $SO_3$ при —10 °С; при более высоких температурах образуется также циклический сульфон (37) {схема (39)} [118б]. Примечательная легкость этой реакции, по-видимому, является следствием стерических затруднений у гетероатома, что мешает образованию нормального аддукта пиридина с триоксидом серы.

Гидрокси- и аминопиридины сульфируются, как и следует ожидать, в *орто-* или *пара*-положения к гидрокси- и аминогруппам: 2-аминопиридин [99а] — в положение 5, 3-амино- и 3-гидроксипиридины — в положение 2 [119], 4-аминопиридин и пиридон-4 — в положение 3 [120].

Сульфирование *N*-оксида пиридина, как и его бромирование, требует жестких реакционных условий и в качестве основного продукта дает 3-сульфокислоту [121а].

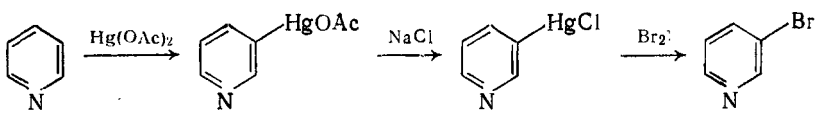



(39)

(37)

### *(5) Меркурирование*

Пиридин можно меркурировать, нагревая с ацетатом ртути при 170—180 °С. Меркурирование дает главным образом пиридилмеркурацетат-3 (38), который превращают в меркурхлорид и далее в 3-бромпиридин {схема (40)} [122]. Меркурирование метилпиридинов [123] и гидроксипиридинов [124] следует ожидаемой




(40)

(38)

ориентации: *N*-оксид пиридина меркурируется главным образом в положения 2 и 6 [121б].



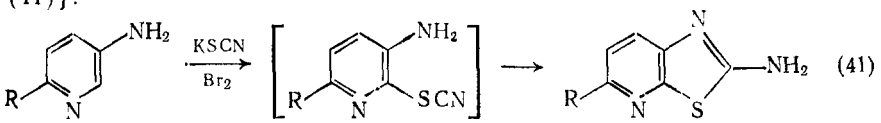
### *(6) Реакции «активированных» пиридинов со слабыми электрофилами*

Гидрокси- и аминопиридины, так же как фенолы и ариламины, реагируют со многими относительно слабыми электрофилами. С солями диазония, например, 2- и 3-гидроксипиридины вступают в диазосочетание: 2-гидроксипиридин — в положение 5 [125], 3-гидроксипиридин — в положения 5 и 6 [97], 2,6-дигидроксипиридин — в положение 3 [126]. Соответствующая реакция с моноаминопиридинами дает, по-видимому, диазоаминосоединения, но в случае диаминопиридинов преобладает замещение в кольце [127].

Другая характерная реакция активированного ароматического кольца — нитрозирование, по-видимому, не идет с монозамещенными пиридинами; 2,6-дигидрокси-, 2,6-диамино- и 2-амино-6-гидроксипиридины успешно нитрозированы в положение 3 [126, 128]. Аминогруппы этих соединений, как ни странно, не диазотируются в используемых условиях, хотя соответствующая реакция с 2-амино-5-гидроксипиридином дала 3,6-дигидрокси-2-нитрозопиридин [129].

Гидроксипиридины (в виде анионов) карбоксилируются диоксидом углерода, давая гидроксипиридинкарбоновые кислоты ожидаемой ориентации [97, 130]. 2- и 3-Гидроксипиридины гидроксилируют персульфатом калия (реакция Эльбса) в 2,5-дигидроксипиридин [131]; 3-гидроксипиридин можно гидроксиметилировать и аминометилировать (реакция Манниха) [97]. Однако 2-гидроксипиридин реагирует с формальдегидом в форме пиридона и вместо *С*-гидроксиметилированного продукта дает *N*-гидроксиметилпиридон-2 [132].

Описано тиоцианирование некоторых аминопиридинов тиоциановой кислотой [133]. Если в продукте реакции SCN-заместитель стоит в *орто*-положении к $NH_2$, то устойчивость такого пиридина зависит от нуклеофильности азота аминогруппы. Так, 2,6-диамино-3-тиоцианатопиридин, например, можно выделить, а 3-амино-2-тиоцианатопиридины с более нуклеофильной аминогруппой спонтанно циклизуются в тиазоло[5,4-*b*] пиридины {схема (41)}.




(41)

## 16.1.3.2. Нуклеофильное замещение*

Активность пиридина и его производных в реакциях электрофильного замещения ниже, чем у соответствующих соединений бензола. Следовательно, при нуклеофильном замещении они

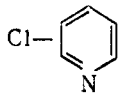
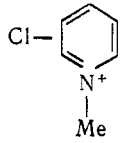
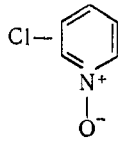
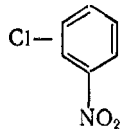
* Другие сведения по этому разделу см. в [10в, 15в, 82, 134 и 135].

должны проявлять повышенную реакционную способность, что и наблюдается в действительности. В ряду бензола возможны два принципиальных механизма нуклеофильного замещения: присоединение с последующим отщеплением (*AE*) и отщепление с последующим присоединением (*EA*). В ряду пиридина существует еще и третья схема — присоединение-отщепление с образованием «син»-замещенных продуктов, и ее часто рассматривают как «аномальный» механизм присоединения-отщепления ($AE_a$).

### *(1) Механизм присоединения-отщепления (AE) {схема (42)}*

Направление нуклеофильной атаки в пиридиновом кольце довольно точно предсказывает простая теория валентных связей: анион, образующийся при присоединении нуклеофила, наиболее стабилизован, если (электроноакцепторный) гетероатом сохраняет частичный отрицательный заряд; такая стабилизация показана на схемах (42а) и (42б) каноническими формулами интермедиатов. Таким образом, *AE*-реакции пиридинов легче всего про-

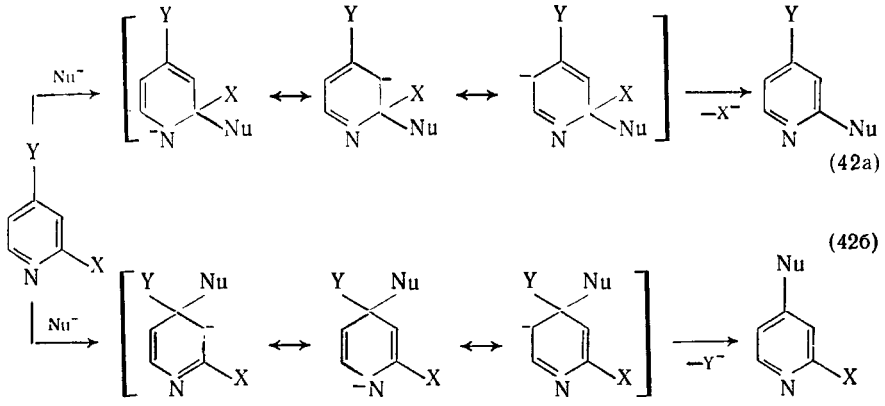
*Таблица 16.1.2. Факторы скорости замещения в типичных реакциях присоединения-отщепления в ряду галогенпиридинов, солей галогенпиридиния и N-оксидов галогенпиридинов (относительно хлорбензола, принятого за единицу)*

| Галогенпроизводное | | Факторы для нуклеофилов | |
|---|---|---|---|
| | | для метоксид-иона [135а] | для пиперидина [135] |
|  | 2-Cl | $2{,}76 \cdot 10^{8}$ | $6{,}11 \cdot 10^{5}$ |
| | 3-Cl | $9{,}12 \cdot 10^{4}$ | |
| | 4-Cl | $9{,}43 \cdot 10^{9}$ | $6{,}73 \cdot 10^{6}$ |
|  | 2-Cl | $1{,}28 \cdot 10^{21}$ | |
| | 3-Cl | $2{,}62 \cdot 10^{13}$ | |
| | 4-Cl | $4{,}23 \cdot 10^{19}$ | |
|  | 2-Cl | $5{,}30 \cdot 10^{12}$ | $1{,}66 \cdot 10^{9}$ |
| | 3-Cl | $9{,}67 \cdot 10^{9}$ | |
| | 4-Cl | $8{,}33 \cdot 10^{2}$ | $4{,}55 \cdot 10^{8}$ |
|  | 2-Cl | $2{,}10 \cdot 10^{10}$ | $5{,}90 \cdot 10^{7}$ |
| | 3-Cl | $5{,}64 \cdot 10^{5}$ | |
| | 4-Cl | $7{,}05 \cdot 10^{10}$ | $2{,}51 \cdot 10^{7}$ |



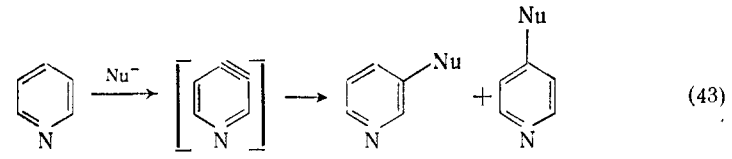
ходят в положения 2 и 4. Расчеты по методу МО также показывают, что энергия анионов, образующихся при нуклеофильном присоединении в положения 2 и 4, ниже, чем у анионов, полученных присоединением к атому С-3 [85].

Положительно заряженный атом азота в пиридиновом кольце — более сильный акцептор, чем незаряженный *N*-атом, поэтому реакционная способность солей пиридиния и *N*-оксидов еще выше, чем у исходных пиридинов. Данные табл. 16.1.2 показывают, что галоген во всех трех положениях значительно более подвижен, чем в галогенбензолах; относительная реакционная способность положений 2 и 4 изменяется в зависимости от условий.

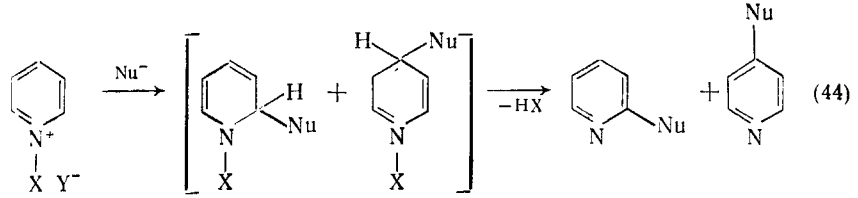


(42а)

(42б)



(43)



(44)

### *(2) Механизм отщепления-присоединения (EA) {схема (43)}*

Как и в бензольном ряду, этот механизм возможен только, если уходящая группа занимает «неактивированное» (то есть 3) положение, а нуклеофил имеет высокую основность. Активные интермедиаты этих реакций, дегидропиридины, более детально рассматриваются в разд. 16.1.5.

### *(3) Механизм аномального присоединения-отщепления ($AE_a$) {схема (44)}*

Если уходящая группа связана с атомом азота, то соль пиридиния присоединяет нуклеофил в положение 2 или 4, после чего *N*-заместитель (обычно алкокси- или ацилоксигруппа) отщепляется.

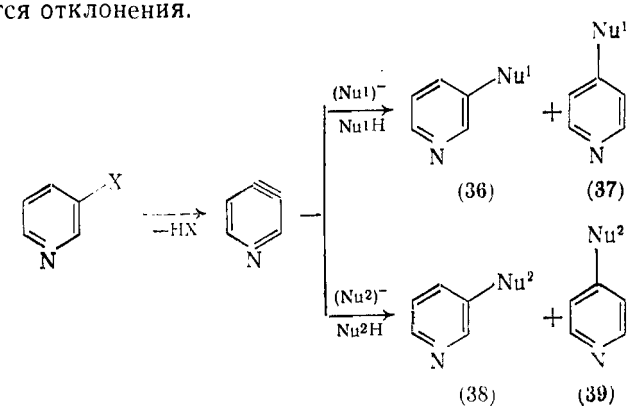
### *(4) Конкуренция механизмов AE и EA*

В «нормальных» процессах присоединения-отщепления нуклеофил встает к тому же атому, что и уходящая группа. Процессы же отщепления-присоединения идут через дегидропиридин, и нуклеофил может атаковать дегидросвязь с любого конца, в силу чего образуются два продукта: один отвечает прямому замещению отщепляющейся группы, а другой — *кине*-замещению. Только в высокополяризованных аринах (см. с. 71) нуклеофил может избирательно присоединяться с одной стороны дегидросвязи, и тогда реакция дает единственный продукт.

Когда возможна конкуренция двух механизмов, бывает трудно оценить долю каждого направления. Там, где образуются только продукты *кине*-замещения, реакцию $AE_a$ можно исключить и считать процесс чистым *EA*. В других случаях полезны следующие критерии.

1. В «чистой» *EA*-реакции соотношение изомерных продуктов зависит не от природы уходящей группы, а только от полярности дегидропиридина [136].

2. Если в «чистую» *EA*-реакцию ввести смесь двух нуклеофилов $(Nu^1)^-$ и $(Nu^2)^-$ {схема (45)}, то соотношения продуктов прямого замещения (**36**) : (**38**) и продуктов *кине*-замещения (**37**) : (**39**) должны быть пропорциональны концентрациям обоих нуклеофилов, так как выходы образующихся веществ зависят только от сродства основания к дегидропиридину [137]. Если процессы *AE* и *EA* идут одновременно, то и от этого правила наблюдаются отклонения.




(45)



Для «чистой» *EA*-реакции

$$\frac{[(36)]}{[(38)]} = \kappa \frac{[(Nu^1)^-]}{[(Nu^2)^-]} \qquad \frac{[(37)]}{[(39)]} = \kappa' \frac{[(Nu^1)^-]}{[(Nu^2)^-]}$$

$\kappa$ и $\kappa'$ не зависят от природы X.

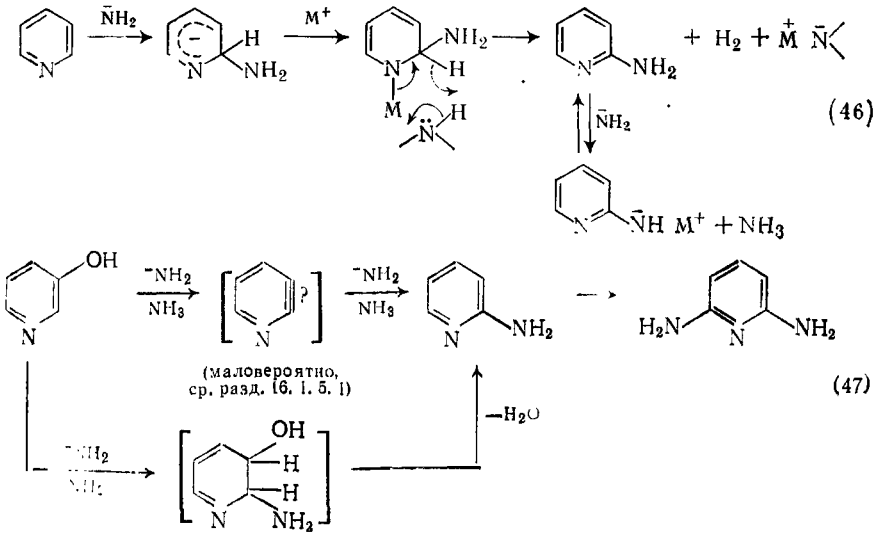
### *(5) Типичные примеры нуклеофильного замещения*

*а) Замещение водорода.* Этот тип реакции не имеет параллели в химии бензола. Нуклеофильное замещение водорода требует удаления гидрид-иона, и оно возможно только с очень сильными нуклеофилами.

Из реакций этого типа наиболее известно и лучше всего исследовано аминирование по Чичибабину: превращение пиридина в 2-аминопиридин под действием амида натрия. Реакция нашла широкое применение и послужила предметом оживленного обсуждения [82, 138]. Аналогично, с применением замещенных амидионов получают 2-алкиламино-, 2-ариламино- и 2-гидразинопиридины.

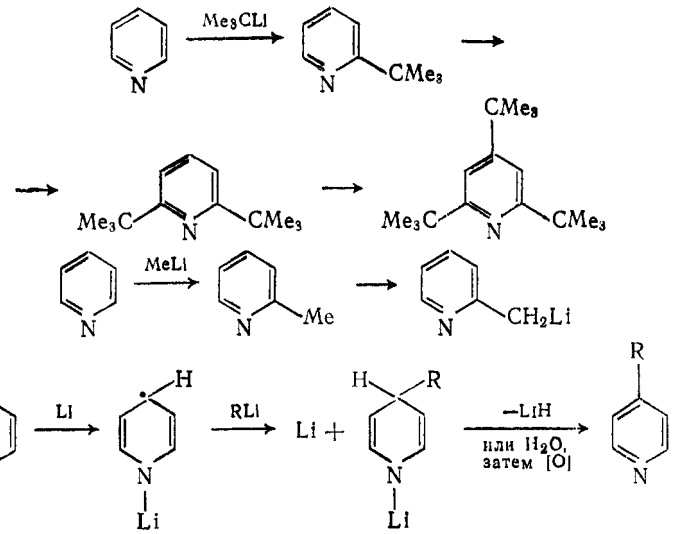
Диаминирование пиридина дает главным образом 2,6-диаминопиридин; замещение у С-4 возможно, только если положения 2 и 6 уже заняты. 3-Замещенные пиридины аминируются в положение 2, по-видимому, легче, чем в 6, хотя концентрация 6-производного повышается в случае объемистых 3-заместителей [82].

Что касается механизма реакции Чичибабина, то все имеющиеся данные согласуются со схемой (46). Данных в пользу механизма *EA* нет [82], хотя в некоторых случаях {например, при реакции по схеме (47)} [119а] вопрос о дегидропиридине как интермедиате реакции остается еще открытым.




(46)

(47)




(48)

(49)

(50)

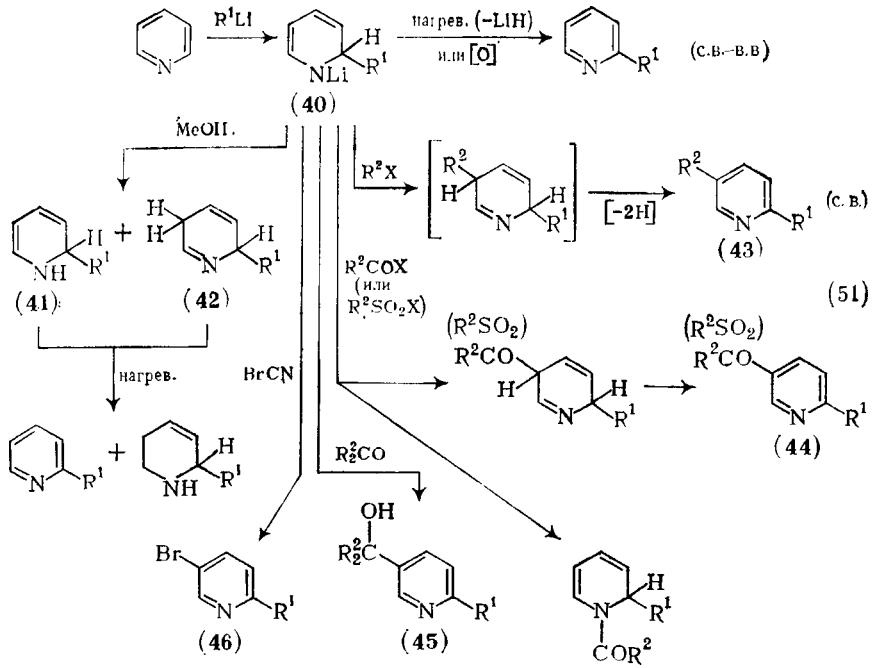
При действии на пиридины реактива Гриньяра или литийорганических соединений водород замещается на алкильную и арильную группы. Как и в реакции Чичибабина, замещение происходит преимущественно в положения 2 и/или 6. Алкилирование реактивом Гриньяра обычно дает низкие выходы алкилпиридинов [82], фенилирование до 2-фенилпиридина проходит с выходом 44 % [139]. Литийорганические реагенты, напротив, применяют для получения как алкил-, так и арилпиридинов; выходы от средних до хороших.

Если вводимая алкильная группа не имеет α-водорода и, следовательно, не образует карбаниона с избытком алкиллитиевого реагента, то могут получиться 2,6-диалкил- и даже 2,4,6,-триалкилпиридины {схема (48)} [140]. Однако если образование карбаниона возможно, то двойное замещение подавляется {схема (49)} [141], и тогда 2,6-диалкилпиридины лучше всего получать с десятикратным избытком литийалкила [142]. Как и в реакции Чичибабина, 3-замещенные пиридины реагируют с алкил-(или арил-)литием преимущественно в положение 2, если только заместитель в положении 3 или атакующий нуклеофил имеют не слишком большой объем [82, 143].

В присутствии свободных металлов (магния или лития) пиридины алкилируются алкилмагнийгалогенидами или литийалкилами почти избирательно в положение 4 [144]; так же идет прямая реакция пиридина с алкилгалогенидами в присутствии металла. Возможно, что в этом случае нуклеофильного замещения вообще нет {предложенный механизм показан на схеме (50)}, но без свободного металла несомненно соблюдается механизм типа *AE* (как в реакции Чичибабина), так как известны примеры выделения промежуточных аддуктов, например (40) [140б, 145].

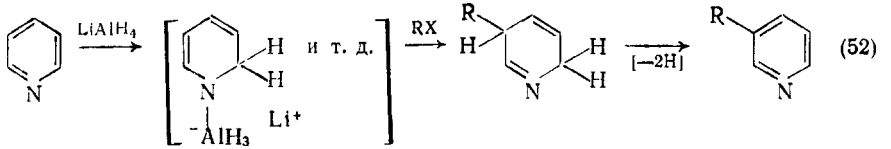


*N*-Литий-1,2-дигидропиридины типа (40) весьма интересны в качестве синтетических интермедиатов. На схеме (51) представлено их возможное применение в синтезе. При нагревании [140б, 146] или окислении [145, 147] они дают 2-алкил- или 2-арилпиридины, при гидролизе [140б] — 1,2-дигидропиридины (41); кроме того, они реагируют с электрофилами в положение 5, образуя разнообразные β-замещенные пиридины, например (42) [140б], (43) [148], (44) [149], (45) [150] и (46) [148б]. Особую синтетическую ценность имеет, по-видимому, реакция пиридина с алюмогидридом лития с последующим алкилированием {схема (52)}. Она с хорошим выходом дает 3-алкилпиридины




(51)

[151] и прекрасно дополняет описанные ранее методы получения 2- и 4-алкилпиридинов.

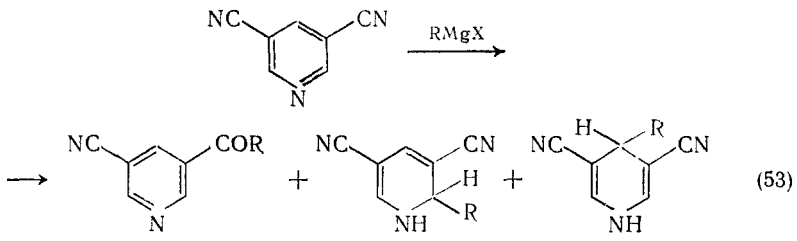



(52)

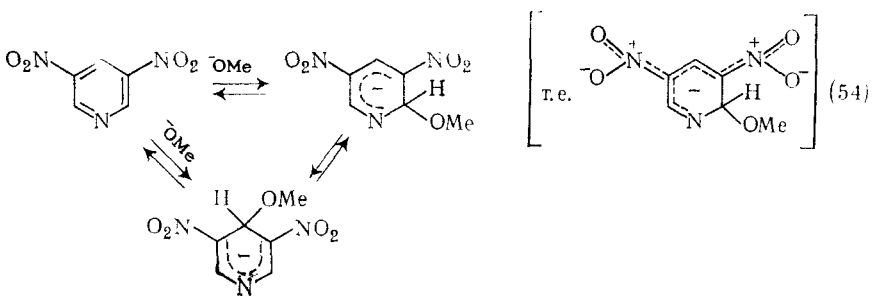
Промежуточные аддукты типа (40) и (41) можно выделить, но все же они очень нестойки. Их стабильность повышают электроноакцепторные заместители, особенно в положениях 3 и 5 пиридинового кольца. 3,5-Дицианопиридин, например, дает с реактивом

Гриньяра два устойчивых дигидропиридина (47) и (48) {схема (53)} [152]. 3,5-Динитропиридины с еще меньшей электронной плотностью в кольце дают со слабыми нуклеофилами, например метилат-ионом, аддукты типа комплексов Мейзенгеймера {схема (54)} [153].

Соли пиридиния, как правило, не способны к нуклеофильному замещению водорода. Присоединение нуклеофильного аниона к катиону пиридиния дает нейтральный дигидропиридин. Если заместитель у атома азота является плохой уходящей группой, то



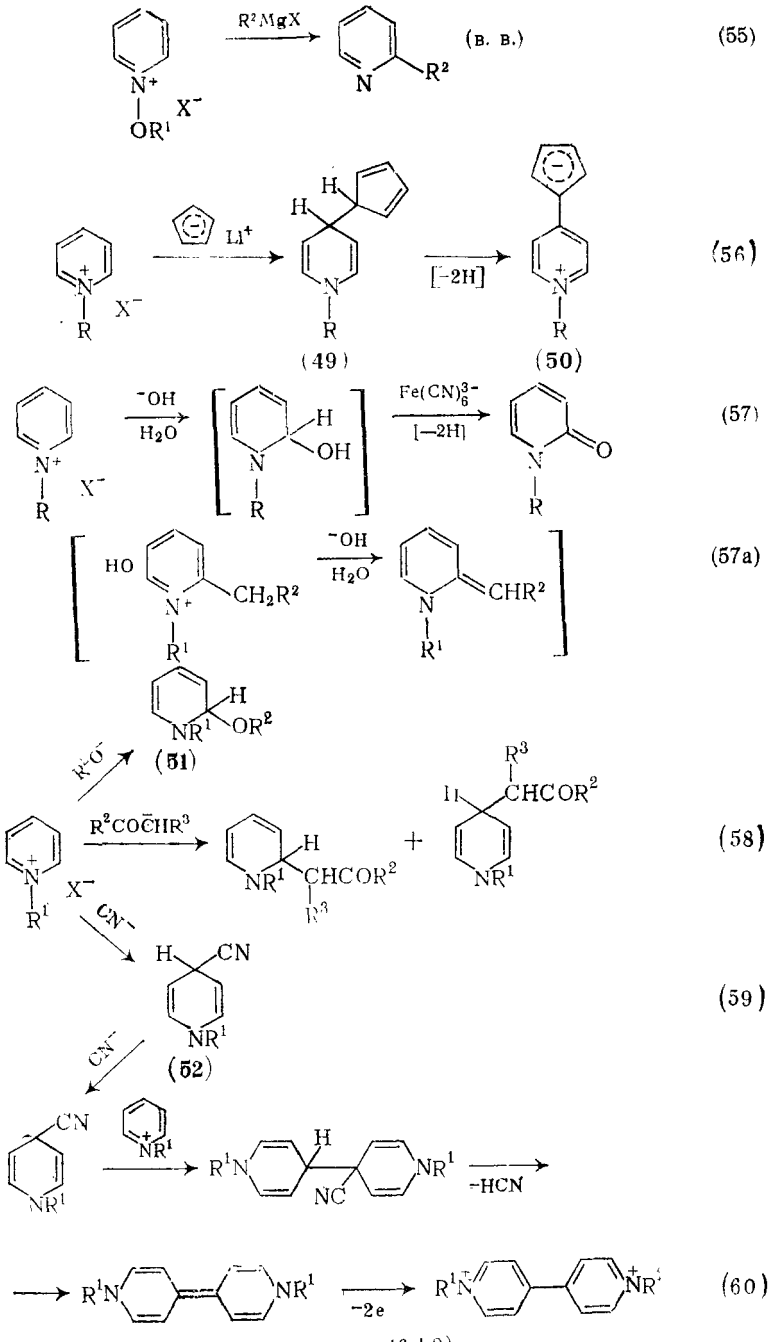
(47) (48) (53)



(54)

часто можно выделить дигидропиридин. Если этот заместитель дает достаточно устойчивый анион, то возможен его отрыв и образование замещенного пиридина (часто 2-замещенного) по $AE_a$-реакции (ср. с. 38). Иногда при этом наблюдается и побочная реакция раскрытия цикла (ср. разд. 16.1.6).

Реакция пиридина с амидами металлов и литийорганическими соединениями открывает широкие синтетические возможности, но превращения этих же групп нуклеофилов с солями пиридиниев пока бесполезны. Хотя нуклеофилы довольно легко присоединяются к пиридиниевым солям, выходы дигидропиридинов здесь малы [154], по-видимому из-за их полимеризации в сильной основной среде [82]. В некоторых случаях, однако, 1,2-дигидропиридины с хорошим выходом получают из солей пиридиниев и реагентов Гриньяра [154, 155], а реакция RMgX с солями *N*-алкоксипиридиниев тоже с хорошим выходом дает 2-алкилпиридины {$AE_a$-механизм; схема (55)} [156]. Анион циклопентадиенила с солями пиридиниев, по-видимому, дает 1,4-дигидро-

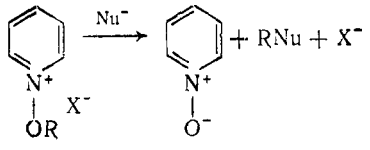


(55) (56) (57) (57a) (58) (59) (60)

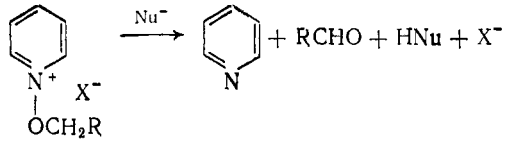
(ср. разд. 16.1.9)

пиридины (**49**), которые можно дегидрировать в цвиттерионные соединения (**50**) {схема (56)} [157].

Соли пиридиниев активнее по отношению к нуклеофильным агентам, чем сами пиридины, и реагируют даже с менее сильными нуклеофилами. Щелочной раствор феррицианида калия, например, легко гидроксилирует пиридиниевые соли {схема (57)} [158]; эта реакция служит простым способом синтеза *N*-замещенных пиридонов-2 [82] за исключением случаев {например, по схеме (57а)}, где возможно депротонирование [159] или в заметной степени идет разрыв кольца под действием избытка основания (ср. разд. 16.1.6).



(61)



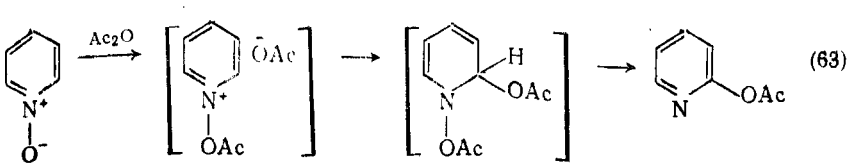
(62)

Алкоксидный ион атакует соли пиридиниев в положение 2 и дает дигидропиридины (**51**) [160а], но с более мягкими нуклеофилами атака направлена и в положение 4. Енолят-ионы, например, присоединяются к солям пиридиния в положения 2 и 4 [157а, 160в, 161] {схема (58)}; цианид-ион преимущественно реагирует, по-видимому, в положение 4 [160б, 162] {схема (59)}. 1,4-Дигидро-4-цианопиридины (**52**) депротонируются при действии второго эквивалента циана-иона, и образующийся карбанион может затем атаковать вторую молекулу соли пиридиния {схема (60)}; этот процесс, внешне похожий на бензоиновую конденсацию, вероятно, применим в синтезе дипиридилиевых солей [163].

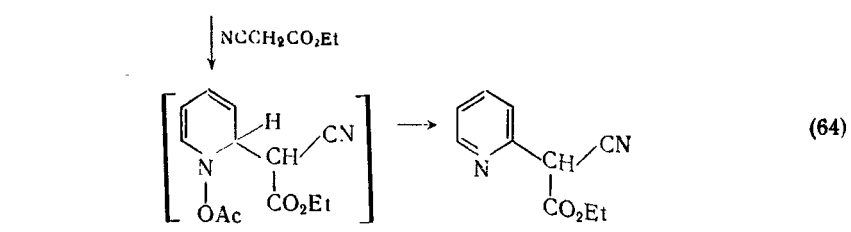
Среди реакций *N*-оксидов пиридинов с нуклеофилами лишь немного (если они есть вообще) примеров прямого замещения водорода. Как правило, присоединение нуклеофила (преимущественно в положение 2) идет с протонированием аниона *N*-оксида, после чего отщепляется вода {ср. схему (55)}, или нуклеофильному присоединению предшествует электрофильная атака на кислород, тоже с последующим отщеплением. В любом случае реакция протекает не как прямое замещение, а по $AE_a$-типу.

Следует заметить, что соли *N*-алкоксипиридиния реагируют с нуклеофилами различными путями. В дополнение к $AE_a$-процессу и раскрытию кольца (см. разд. 16.1.1) возможно алкилирование нуклеофила или образование альдегида соответственно по схемам (61) и (62) [164].

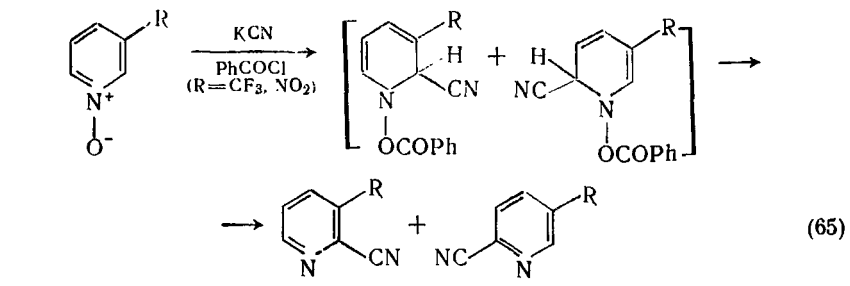




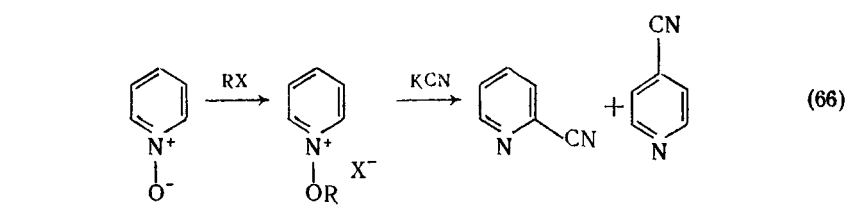
(63)



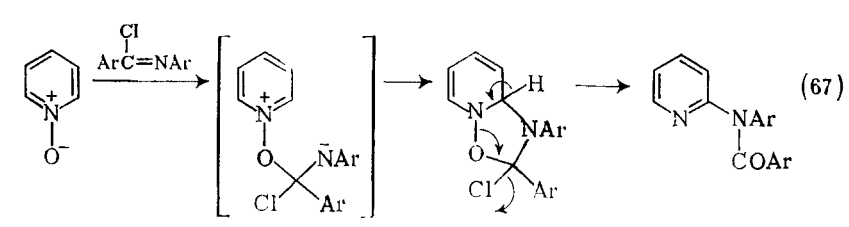
(64)



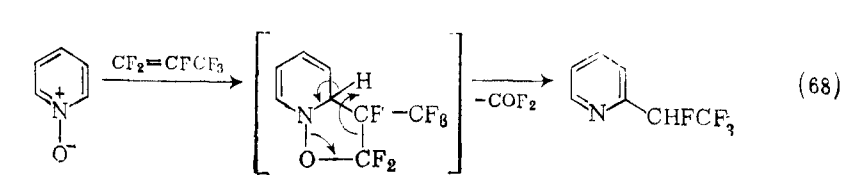
(65)



(66)

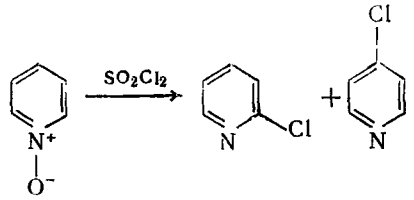


(67)



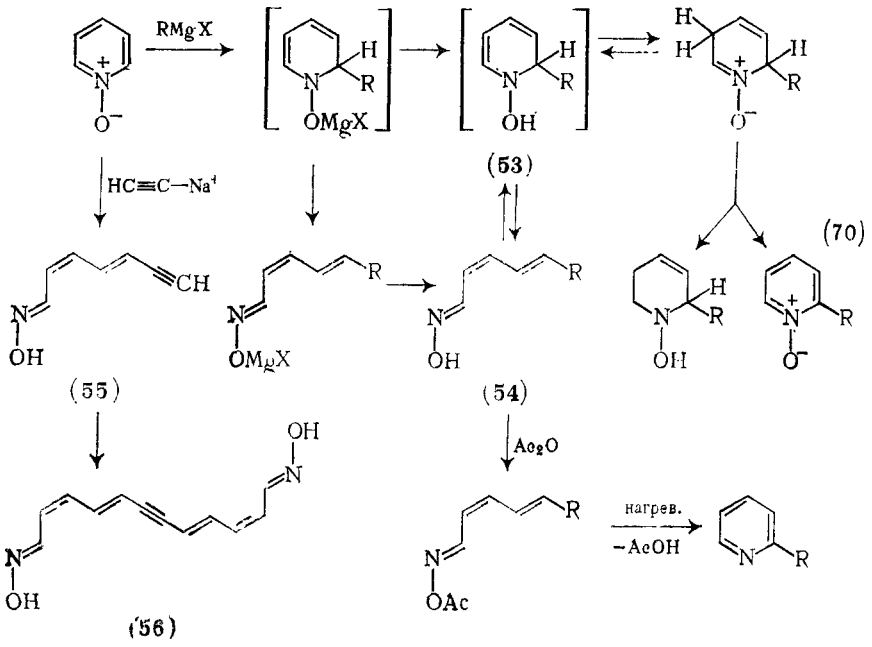
(68)

На схемах (63)—(68) {соответственно по [166—171]}, а также на схеме (69) [32б] представлены типичные $AE_a$-реакции *N*-оксидов пиридинов. Другие примеры см. в [15г, 165].



(69)

Реакции *N*-оксида пиридина с реагентами Гриньяра и с литийорганическими соединениями значительно сложнее, чем это показывает схема (70) [82, 172]. Хороших выходов 2-алкил- и 2-арилпиридинов этим путем добиться трудно. Размыкание цикла первичного аддукта (**53**) дает главным образом оксимы 5-замещенных пентадиеналей (**54**), хотя их можно потом снова циклизовать, например уксусным ангидридом, в 2-алкил-(или -арил)пиридины. Реакция *N*-оксида пиридина с ацетиленид-ионом также идет с разрывом кольца и дает преимущественно соединения (**55**) и (**56**), а не 2-этинилпиридин [173].



(70)

*(б) Замещение галогена.* Галогенпиридины аналогично галогенбензолам реагируют с нуклеофилами и по *AE*-, и по *EA*-механизмам, хотя большая часть таких реакций относится к первому типу. Реакционная способность галогенпиридинов и галогеннитробензолов в реакциях *AE* приблизительно одного порядка (ср. табл. 16.1.2), 2- и 4-галогензаместители пиридинов легко подвижны. Скорость замещения галогена значительно повышают



протонирование, кватернизация или *N*-окисление гетероатома. 3-Галогенпиридины вступают в замещение труднее, обычно (в отсутствие дополнительных активирующих групп) по *EA*-механизму.

Замещение галогена алкильной или арильной группой проходит не очень легко. Выходы алкилпиридинов из бромпиридинов и реагентов Гриньяра малы (если вести реакцию в отсутствие $CoCl_2$) [175]; литийорганические производные образуют с галогенпиридинами главным образом пиридиллитиевые соединения [147б, 174]. Более реакционноспособный пентахлорпиридин и его *N*-оксид, однако, вступают в реакции замещения хлора (пентахлорпиридин в положение 4, а *N*-оксид — в положения 2 и 6) [176].

Замещение галогена на амино- (или замещенную амино-) группу при реакции с соответствующим амид-ионом идет по механизмам *AE* и *EA*. 2-Галогенпиридины, очевидно, реагируют только по схеме *AE* [177], но для 3-галогенпиридинов (за исключением 3-фторпиридина) более обычен механизм *EA* (см. разд. 16.1.5). Реакция 3-фторпиридина и 4-галогенпиридинов с амид-ионом идет конкурентно по механизмам *AE* и *EA*; эти превращения также обсуждаются в разделе 16.1.5. Замещенные галогенпиридины реагируют с амид- и замещенными амид-ионами еще сложнее, с целым рядом перегруппировок, которые обсуждаются в разд. 16.1.6.

Рассматривая соответствующие реакции *N*-оксидов галогенпиридинов с амид-ионами, следует выделить ряд 4-галогенпроизводных, которые вступают в «нормальное» *AE*-замещение [178], и ряд 2-галогенпроизводных, где конкурируют процессы *AE* и *EA* (см. ниже в разд. 16.1.5).

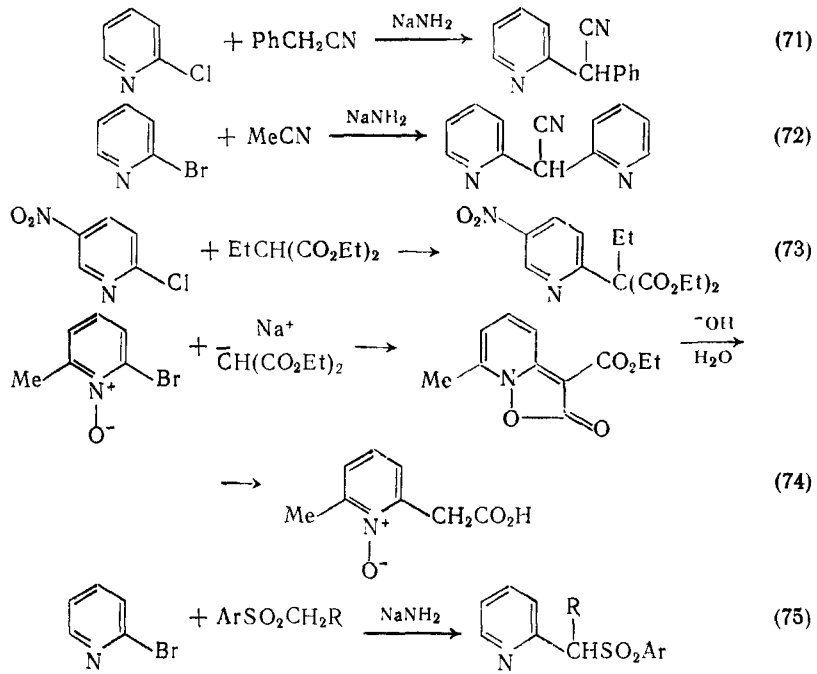
Если атом галогена «активирован», т. е. занимает положение 2 или 4 («*орто*-» или «*пара*-») к электроноакцепторному заместителю, то при действии аммиака или аминов он вытесняется аминогруппой; для этой реакции накоплено большое количество кинетических данных [134, 179]. Так как нуклеофильная атака кольца облегчена, если гетероатом несет положительный заряд, аминодегалогенирование катализируют обычные кислоты [180], кислоты Льюиса (типа $ZnCl_2$) [181] и сульфат меди; последний активирует замещение даже в «нереакционноспособных» 3-галогенпиридинах [112а, 182].

Гидразин [183] и ариламины [181а, 184] также легко реагируют с 2- и 4-галогенпиридинами, хотя в случае последних (более слабых нуклеофилов) требуются более высокие температуры или введение катализатора типа медной бронзы. Ди- и полигалогенпиридины, содержащие как 2-, так и 4-галогензаместители, могут вступать в моно-аминодегалогенирование в положение 2 или 4 [33, 185], кроме пентафторпиридина, который реагирует только в положении 4 [186б].

Соли 2- и 4-галогенпиридиниев [181а, 187] и *N*-оксиды 2- и 4-галогенпиридинов [42, 105б, 188] очень легко реагируют с аммиаком, аминами и гидразинами, хотя одновременно может происходить и восстановление *N*-оксидной группировки [185а, 188а]. В ряду *N*-оксидов галоген в положении 2 обычно замещается легче, чем в положении 4 [189]. *N*-Оксид 3-фторпиридина в отличие от хлор- и броманалогов реагирует с аминами и без катализатора [190].

2- и 4-Галогенпиридины реагируют с другими пиридинами, образуя соли *N*-(2- или 4-пиридил) пиридиниев [191], что особенно характерно для фторпроизводных. Самокватернизация наблюдалась у 4-галогенпиридинов; в ряду 2-галогенпроизводных она выражена слабее из-за их пониженной основности и стерических затруднений.

В литературе известно много примеров взаимодействия 2- и 4-галогенпиридинов с енолятами и другими стабилизованными карбанионами. Схемы (71)—(75) {соответственно по [193—197]} иллюстрируют разнообразие этих реакций; другие примеры даны в [15д].




Галогенпиридины при реакции с цианид-ионом могут давать цианопиридины [10г] (даже 3-бромпиридин с CuCN превращается в 3-цианопиридин [192]), но в препаративных целях лучше использовать другие методы.



С кислородсодержащими нуклеофилами почти все галогенпиридины реагируют обычным образом. 2- и 4-Галогенпиридины гидролизуются водными кислотами или основаниями; кислотный гидролиз более эффективен, так как протонирование гетероатома облегчает нуклеофильную атаку [198]. В случае простейших соединений иногда требуется повышенная температура [199], но более активные (включая 2-фторпиридин [200а]) гидролизуются в сравнительно мягких условиях [201]. Неактивированные 3-галогенпиридины гидролизуются водными щелочами только при высокой температуре и давлении [202]; гидролиз без катализатора идет как *EA*-реакция с образованием 3- и 4-гидроксипиридинов [202а]. Однако в присутствии сульфата меди получают только 3-гидроксисоединение [202б].

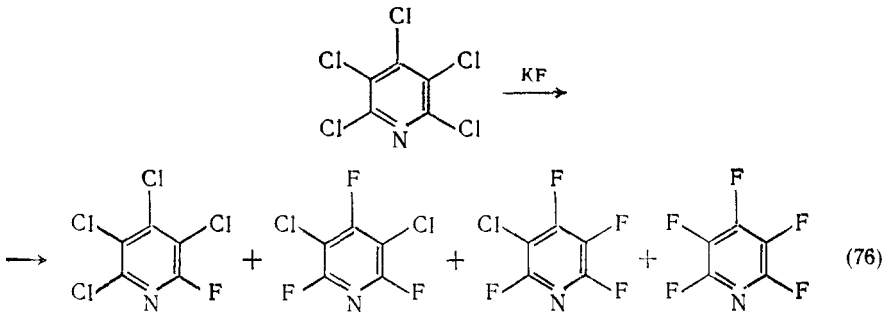
Аналогично протекают и соответствующие реакции с алкоксид-ионами. Сравнительно легко замещается галоген в 2- и 4-галогенпиридинах [199б]; при нагревании с алкоксидами замещаются даже неактивированные 3-галогенпиридины [203]. В некоторых случаях отмечен *EA*-механизм [203б], но чаще всего продукты *кине*-замещения отсутствуют, и тогда вероятнее чистый *AE*-процесс. Из 2-бромпиридинов с *трет*-бутилатом калия с хорошим выходом получены пиридоны-2 [204], по-видимому, после отщепления изобутилена от промежуточного 2-*трет*-бутоксипиридина.

Соли 2- и 4-галогенпиридиниев [200б, 205] и *N*-оксиды 2- и 4-галогенпиридинов [105б, 188а, 206] реагируют с кислородными нуклеофилами легче, чем исходные галогенпиридины (ср. табл. 16.1.2). В 2,4- и 2,6-дигалогенпиридинах подвижны оба атома галогена, но первое замещение идет намного легче [105а, 205б, 207]. Пентагалогенпиридины гидролизуются прежде всего по положению 4 [33б, 186в, 208]; их *N*-алкильные производные предпочтительно реагируют в положении 2 [17].

Превращение 2- и 4-галогенпиридинов в пиридинтиолы-2 и -4 (тиопиридоны-2 и -4) обычно проводят при действии NaHS (или KHS) [209] или тиомочевины (с последующим гидролизом) [206а, б, 210]; с алкил- или арилтиолатами галогенпиридины реагируют совершенно так же, как с алкоксидами и феноксидами [211]. Замещение галогена сульфит-ионом дает 2- и 4-сульфонаты [212], но выходы их сильно колеблются.

В положениях 2 и 4 пиридина обычно можно наблюдать обмен галогенов, особенно если гетероатом несет положительный заряд [200в, 213]. В препаративных целях обменную реакцию обычно не применяют, исключая синтез полифторпрованных пиридинов {схема (76)} [186а, 208б, 214].

(*в*) *Замещение азотсодержащих групп.* (*A*). *Замещение нитрогруппы.* По аналогии с *о*- и *п*-динитробензолом можно ожидать, что 2- и 4-нитропиридины легко замещают нитрит-ион при действии различных нуклеофилов. На самом деле подвижность нитрогрупп в этих соединениях сильно зависит от природы нуклео-



(76)

фила и всевозможных дополнительных видов активации кольца (например, *N*-оксидной функции).

Реакция с аминами, например, в отсутствие дополнительных активаторов исключительно затруднена. Активация может быть вызвана второй нитрогруппой, карбоксильной или *N*-оксидной группировкой [215], но если в молекуле есть другие подвижные заместители, как в схеме (77) [216], то чаще всего замещаются именно они.

Намного известнее галогенденитрование нитропиридинов. Сами 2- и 4-нитропиридины при реакции с соответствующими галогеноводородами дают хлор- и бромпиридины [217]; такое же превращение можно провести и с *N*-оксидами [218], хлороксидом фосфора, сульфурилхлоридом [105, 192], ацилхлоридами [42, 105б, 219а]. Возможны и $AE_a$-реакции внедрения дополнительного атома галогена и восстановления *N*-оксидной группы {схемы (78) [105а] и (79) [109б]}.

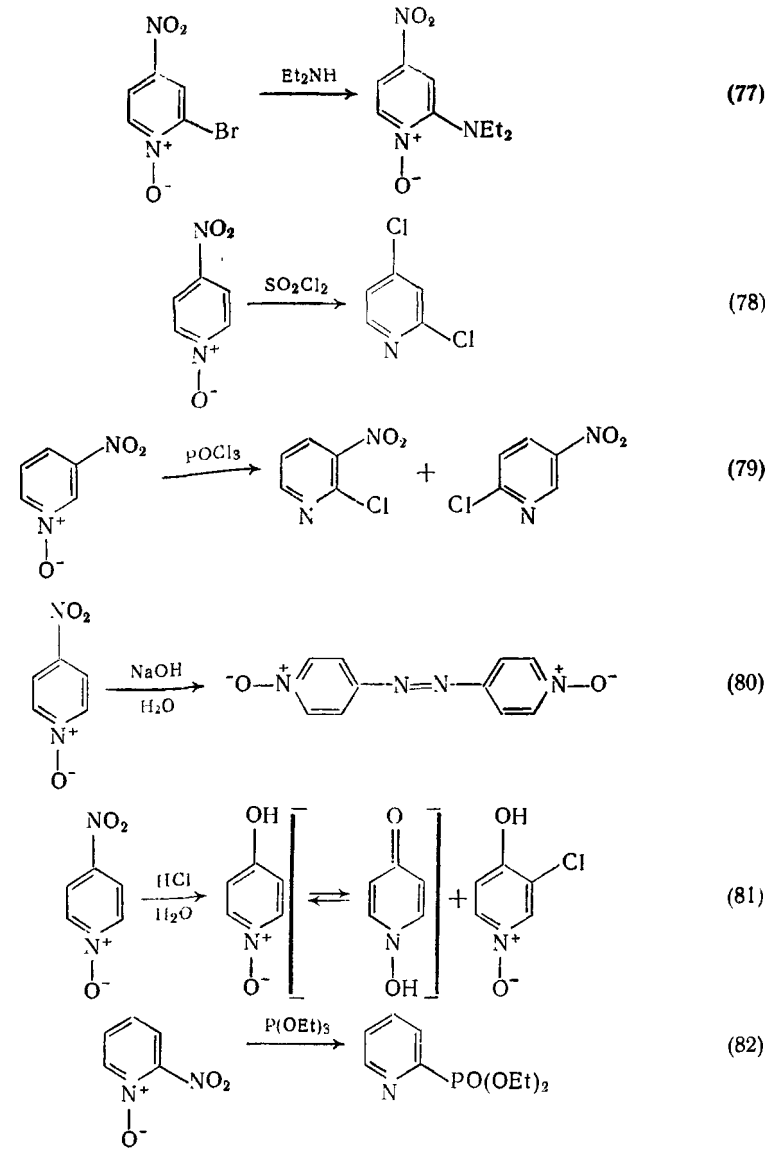
Известны лишь немногие примеры гидроксиденитрования [215а, 220]; здесь легко идут побочные процессы {схемы (80) [223] и (81) [114]}, и эта реакция почти не имеет препаративного значения.

Хорошо описано замещение нитрогруппы на алкоксидные и арилоксидные группы; по кинетическим данным 4-нитропиридины и их оксиды значительно реакционноспособнее по отношению к алкоксид-ионам, чем соответствующие галогенпроизводные [221]. Хорошо известны также реакции *N*-оксида 4-нитропиридина с тиолат-ионами [222]. При действии триэтилфосфита на *N*-оксид 2-нитропиридина в равной степени происходят замещение и дезоксидирование [48] {схема (82)}.

*(Б) Пиридиниевые производные.* Соли 2- и 4-пиридилпиридиниев, например (**56а**), легко вступают в нуклеофильное замещение пиридина с различными нуклеофилами [224] {схема (83)}. N,N′-связанные пиридиниопиридон (**57**) и дикатион пиридиниопиридиния (**58**) {схема (84)} вступают в реакции $AE_a$, которые уже нашли практическое применение [225].

*(В) Диазониевые производные.* Соли пиридин-2 и -4-диазония чрезвычайно реакционноспособны по отношению к нуклеофилам.





(77)

(78)

(79)

(80)

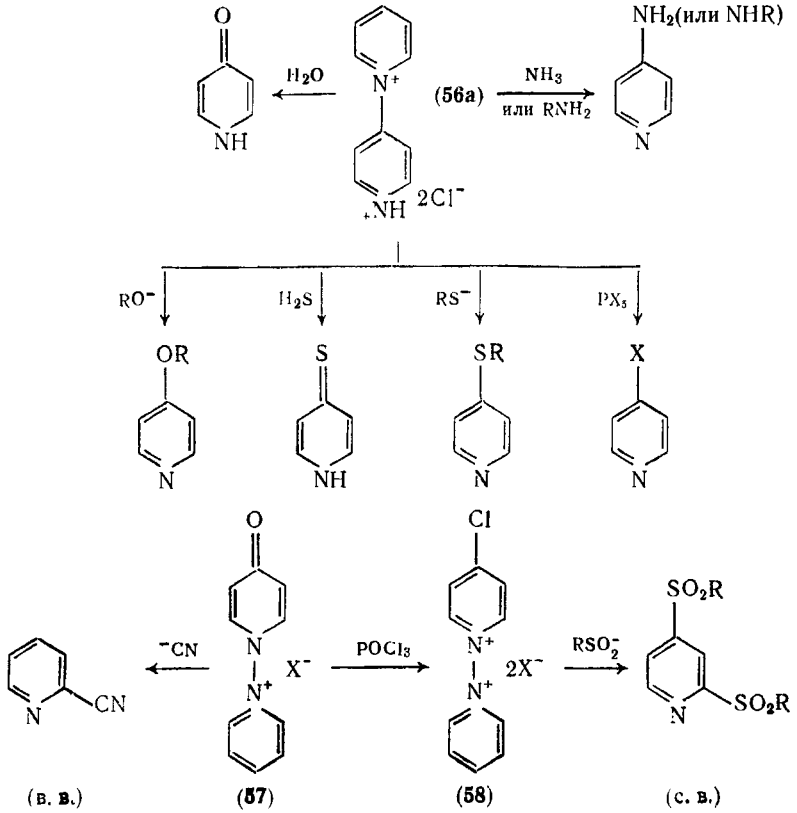
(81)

(82)

Диазотирование 2- и 4-аминопиридинов в разбавленной кислоте сразу приводит к гидроксипиридинам (пиридонам) [226], в концентрированной галогеноводородной кислоте — к галогенопиридинам [191, 227]. При диазотировании 2- и 4-аминопиридинов в тетрафторборной или гексафторкремневой кислотах образуются фторпиридины [228]. Соли диазония, полученные из 3-аминопиридина и *N*-оксидов аминопиридинов, не отличаются по свойствам

от обычных арилдиазониевых солей и не проявляют необычно высокой реакционной способности.

*(г) Замещение кислород- и серусодержащих групп (А). Гидрокси-, алкокси- и арилоксигруппы (и их сернистые аналоги).* Относительная легкость превращения 2- и 4-гидроксипиридинов в соответствующие аминопиридины [117б, 229] при действии аммиака и аминов, возможно, объясняется тем, что реакция идет с пиридоновыми таутомерами исходных соединений. В превращении 2- и 4-гидроксипиридинов в галогенпроизводные под действием три- и пентагалогенидов фосфора, хлороксида фосфора и тионилхлорида [199б, 230], наоборот, участвуют гидрокситаутомеры, и эти реакции зависят от легкости замещения 2- и 4-ацилоксигрупп на галогенид-ионы. Как нуклеофильное замещение *О*-ацилированного пиридина можно рассматривать и переход пиридонов-2 и -4 в соответствующие тиопиридоны в присутствии пентасульфида фосфора [231]. 2- и 4-Алкокси- или -арилоксипиридины, их четвертичные соли и *N*-оксиды могут замещать алкоксигруппу на аминогруппу [232], а соли алкоксипиридиния достаточно реакционноспособны и вступают в замещение с цианид-ионом [233].




(83)

(84)

(в. в.) (57) (58) (с. в.)



*(Б) Сульфонильная и сульфонатная группы.* Соли пиридинсульфокислот в реакциях нуклеофильного замещения ведут себя аналогично арилсульфонатам: сплавление со щелочью дает гидроксипиридины [117б, 234], с цианидом калия или натрия — цианопиридины [117а, 235]. Пиридин-2 и -4-сульфонаты вступают кроме того, и в некоторые другие реакции замещения, например, замещения сульфоната на амино- [117б], гидрокси- [236] или алкоксигруппу [237] при действии аминов, водной кислоты или алкоксидов. Алкилсульфонильные группы в положениях 2 и 4 также замещаются при реакции с алкоксидами [238].

*(д) Замещение цианогруппы.* Соли 2- и 4-цианопиридиния при действии щелочей превращаются в *N*-алкилпиридоны [239]; реакция солей 4-цианопиридиния с аммиаком и аминами приводит к аминодецианированию [239б, 240].

### 16.1.3.3. Радикальное замещение

Подобно бензолу и другим аренам пиридин реагирует с различными радикалами, замещая водород (присоединение-отщепление). Принципиальная черта этих реакций — преимущественное образование 2-замещенных пиридинов; как показывают теоретические расчеты [241], положение 2, действительно, более подвержено радикальной атаке. Перевес 2-замещенного пиридина еще более выражен, а количество 3-изомера совсем незначительно, если в реакционной среде присутствует кислота или же она образуется в ходе реакции (табл. 16.1.3 и 16.1.4). Радикальная атака на положение 3 пиридина преобладает только при повышенной электрофильности атакующих радикалов или когда пиридин уже замещен в положениях 2 или 4.

#### *(1) Галогенирование*

Выше (см. с. 32) уже упоминалось парофазное галогенирование пиридина, которое при достаточно высокой температуре дает смеси, состоящие главным образом из 2-(и 2,6-ди)галогенпиридинов [242]. Избирательность α-замещения согласуется с радикальным механизмом, особенно в свете того факта, что фотохимический процесс дает почти исключительно 2-галогенпиридины [243], а электрофильное галогенирование направлено преимущественно в положение 3 (см. с. 32).

#### *(2) Алкилирование*

Радикальное алкилирование [244] пиридинов осуществляют различными способами, например термолизом диалкил- [245] или диацил- [246] пероксидов, окислительным декарбоксилированием (электролитическим [247] или химическим [248]) карбоновых кислот в растворе пиридина или термическим разложением

*Таблица 16.1.3. Радикальное замещение пиридина*

| Радикал | Источник радикалов | Соотношение изомеров (2-) | (3-) | (4-) | Литература |
|---|---|---|---|---|---|
| *(а) В некислотных средах* | | | | | |
| $CH_3$• | $[MeC(O)O]_2$ | 62,7 | 20,3 | 17,0 | [246] |
| | $(Me_3CO)_2$ | 62,0 | 22,9 | 15,1 | [245] |
| | $Pb(OAc)_4$ | 62,1 | 20,5 | 17,4 | [246] |
| $C_6H_5$• | $[PhC(O)O]_2$ | 54 | 32 | 14 | [249а] |
| | $Pb(OCOPh)_4$ | 52 | 32,5 | 15,5 | [249а] |
| | $PhN{=}NCPh_3$ | 53 | 31 | 16 | [249а] |
| | $PhN_2^+BF_4^-$ | 51,8 | 32,4 | 15,7 | [249б] |
| | $PhN_2^+Cl^-$ | 51,3 | 29,8 | 19,0 | [249в] |
| | PhN(NO)Ac | 46 | 43 | 11 | [249а] |
| *n*-$MeC_6H_4$• | $ArN_2^+Cl^-$ | 55,4 | 29,3 | 15,3 | [249в] |
| *n*-$BrC_6H_4$• | | 53,3 | 33,4 | 13,3 | [249г] |
| *n*-$MeOC_6H_4$• | | 57,5 | 26,3 | 16,2 | [249г] |
| *n*-$O_2NC_6H_4$• | | 44,6 | 42,7 | 12,9 | [249в] |
| *(б) В кислых средах* | | | | | |
| $CH_3$• | $(Me_3CO)_2$ + AcOH | 77,9 | 2,7 | 19,4 | [245] |
| | $(Me_3CO)_2$ + AcOH + HCl | 93,2 | 0 | 6,8 | [245] |
| | $Pb(OAc)_4$ + AcOH | 76,4 | 2,9 | 20,7 | [245] |
| | Электролиз AcOH | 73,5 | 0 | 26,5 | [247] |
| $C_6H_5$• | $[PhC(O)O]_2$ + AcOH | 82 | 18 (3- +4-) | | [249е] |
| | $[PhC(O)O]_2$ + AcOH + HCl | 64,6 | 4,6 | 30,8 | [246д] |
| | Электролиз BzOH | 56 | 35 | 9 | [249ж] |
| *(в) Соединения пиридиния* | | | | | |
| $CH_3$• | Термолиз иодида N-метилпиридиния | 62,8 | 6,0 | 31,2 | [249] |
| *(г) N-оксид пиридиния* | | | | | |
| $C_6H_5$• | $PhN{=}NNHPh$ | 76,2 | 7,8 | 16 | [249з] |
| | $Ph{=}N{-}\overset{+}{N}C_5H_5BF_4$ | 87 | 1 | 12 | [249з] |

солей *N*-алкилпиридиниев (перегруппировка Ладенбурга) [249]. Среди других реакций алкилирования лучше всего изучено метилирование; соотношение образующихся изомерных метилпиридинов показано в табл. 16.1.3. Гидроксиметилирование проводят метанолом в присутствии персульфата аммония [248в], циклогексилирование — фотолизом ди-*трет*-бутилпероксида в смеси циклогексана с пиридином [250].

Некоторые данные о метилировании алкилпиридинов представлены в табл. 16.1.4. В этих реакциях возможно также побочное отщепление α-водорода от алкильных групп, причем образующиеся пиридилалкильные радикалы сами могут алкилироваться или димеризоваться [251].



*Таблица 16.1.4. Радикальное замещение производных пиридина. Данные для метилпиридинов не учитывают конкурентного отщепления водорода метильной группы*

| Заместитель | Радикал | Источник радикалов | Соотношение изомеров (2-) | (3-) | (4-) | (5-) | (6-) | Литература |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2-$CH_3$ | $C_6H_5$• | $(PhC(O)O)_2$ | | 31 | 15 | 20 | 34 | [250а] |
| | $CH_3$• | Термолиз иодметилата | | 8,3 | 32,4 | 2,1 | 57,2 | [249] |
| | $C_6H_5$• | $[PhC(O)O]_2$ + AcOH + HCl | | 8 | 41 | 4,5 | 46 | [250а] |
| 2-OMe | $C_6H_5$• | $[PhC(O)O]_2$ | | 65 | 5 | 7 | 23 | [250б] |
| 2-CN | $C_6H_5$• | $[PhC(O)O]_2$ | | 33 | 7 | 41,5 | 18,5 | [250в] |
| 3-$CH_3$ | $CH_3$• | $[MeC(O)O]_2$ | 55,5 | | 20,5 | 4,6 | 19,4 | [246] |
| | $C_6H_5$• | $[PhC(O)O]_2$ | 41,5 | | 26 | 9,5 | 23 | [250а] |
| | $CH_3$• | Термолиз иодметилата | 48,3 | | 23,5 | 3,6 | 24,6 | [249] |
| | $C_6H_5$• | $[PhC(O)O]_2$ + AcOH + HCl | 41,5 | | 34,5 | 1,5 | 22,5 | [250а] |
| 3-OMe | $C_6H_5$• | $[PhC(O)O]_2$ | 59 | | 19 | 8 | 14 | [250б] |
| 3-CN | $C_6H_5$• | $[PhC(O)O]_2$ | 33 | | 25 | 6 | 36 | [250в] |
| 4-$CH_3$ | $CH_3$• | $[MeC(O)O]_2$ | 65,5 | 34,5 | | | | [246] |
| | $C_6H_5$• | $[PhC(O)O]_2$ | 54 | 46 | | | | [250а] |
| | $CH_3$• | Термолиз иодметилата | 96,1 | 3,9 | | | | [249] |
| | $C_6H_5$• | $[PhC(O)O]_2$ + AcOH + HCl | 86 | 14 | | | | [250а] |
| 4-OMe | $C_6H_5$• | $[PhC(O)O]_2$ | 33,8 | 66,2 | | | | [250б] |
| 4-CN | $C_6H_5$• | $[PhC(O)O]_2$ | 24 | 76 | | | | [250в] |

## *(3) Арилирование*

Из всех реакций радикального арилирования [252] наиболее широко исследовано гомолитическое фенилирование пиридина и его производных; фенильный радикал генерируют из пероксидов, тетрабензоата свинца, азо- и диазосоединений (см. табл. 16.1.3), но независимо от источника радикалов состав смеси изомерных фенилпиридинов остается почти постоянным *.

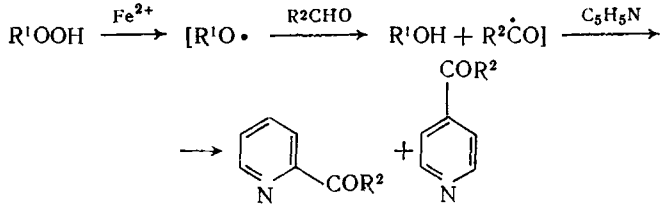
Так как пиридиновое кольцо из-за наличия акцепторного гетероатома обеднено электронами и охотнее реагирует с нуклеофилами, чем с электрофилами, то следует ожидать, что чем выше нуклеофильность радикала, тем выше скорость его реакции с пиридином и значительнее степень замещения в положения 2 и 4. Это предположение подтвердилось при исследовании реакций пиридина с замещенными фенильными радикалами [см. табл. 16.1.3, разд. (а)].

Фенилирование замещенных пиридинов [см. табл. 16.1.4] показывает явный *орто* ориентирующий эффект заместителей, если реакцию проводить в некислотной среде, но в кислотных средах наблюдается обычный перевес α- и γ-замещения.

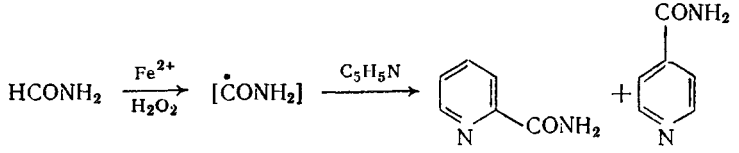
* Существенное исключение представляют радикалы, генерируемые из *n*-нитрозоацетанилидов.

### *(4) Ацилирование*

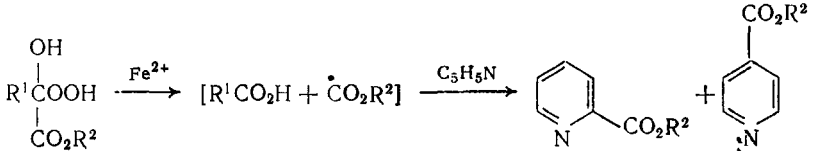
Гомолитическое ацилирование пиридинов [ацильные радикалы генерируют из альдегидов, гидропероксидов и солей железа(II)] дает 2- или 4-ацилпиридины [248в]; сходным образом идут амидирование [248г] и карбоксилирование [248д]. Эти реакции представлены на схемах (85)—(87).



(85)



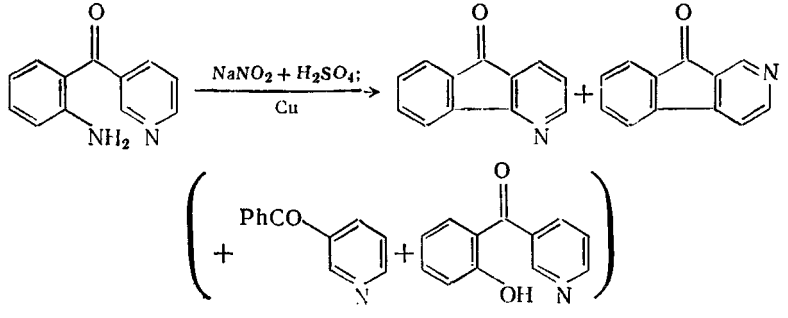
(86)



(87)

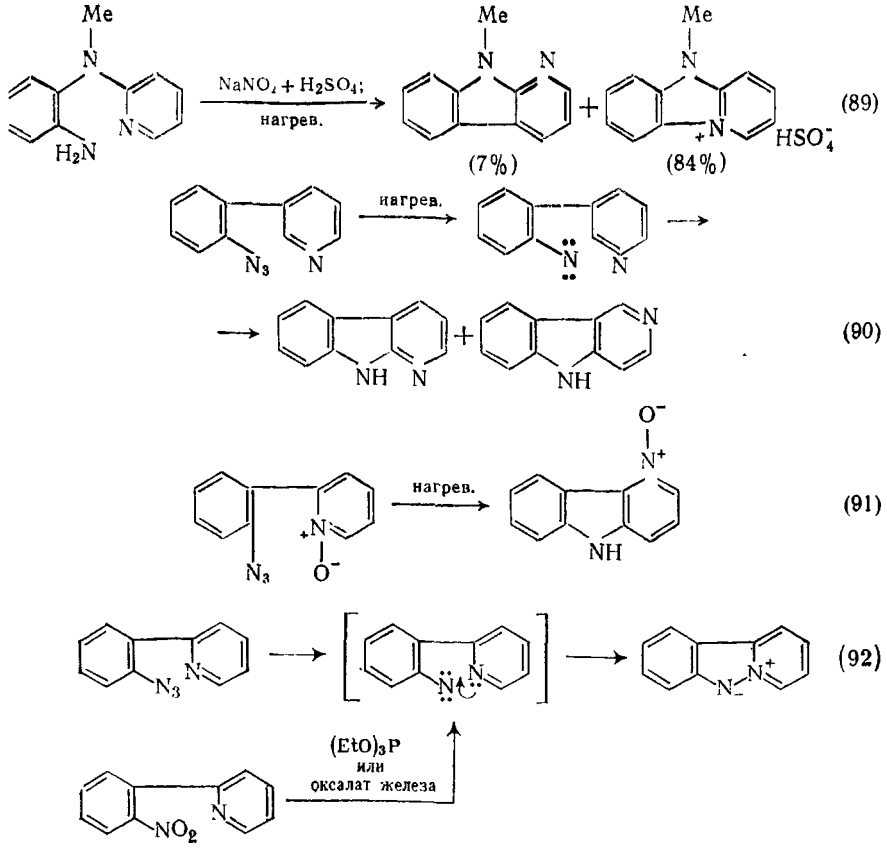
### *(5) Внутримолекулярное радикальное замещение*

Внутримолекулярное арилирование пиридинового кольца (циклизация по типу реакции Пшорра) применяют для получения ряда азагетероциклов {схема (88)} [253], но если гетероатом может влиять на отрыв диазогруппы, как в схеме (89) [254], то ее отщепление обычно преобладает над арилированием. Тем же условиям подчиняется внутримолекулярное аминирование пиридинов нитренами {схемы (90)—(92)} [255, 256].



(88)





(89)

(90)

(91)

(92)

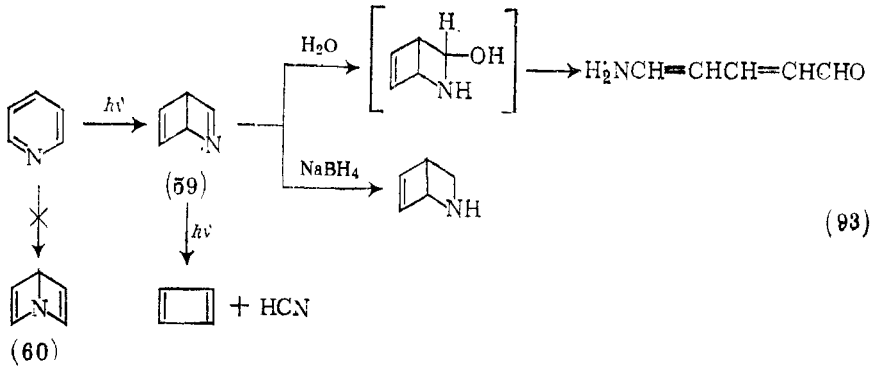
### 16.1.3.4. Фотохимические реакции

Фотохимия пиридина и его производных вызывает в последние годы все растущий интерес, и сейчас уже найдено несколько типов общих реакций.

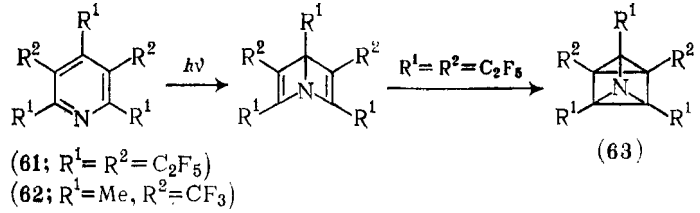
### *(1) Валентная изомеризация*

Облучение пиридина в растворах при длине волны 253,7 нм дает чрезвычайно нестойкий «дьюаровский пиридин» (**59**) [257] (период полураспада при 25 °С 2,5 мин). Теоретически существуют два «дьюаровских пиридина» — (**59**) и (**60**) {схема (93)}, но последний пока неизвестен. Производные (**60**) были, однако, получены при облучении замещенных пиридинов (**61**) и (**62**) [258], а облучение (**61**) в соответствующих реакционных условиях дает азапризман (**63**) {схема (94)} [258а]. Кажется, что (**63**)— пока единственный выделенный азапризман, хотя такие соединения

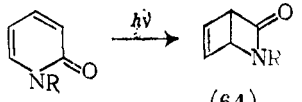
считают интермедиатами фотоизомеризации метил- и диметилпиридинов [259] {ср. схему (98)}. Фотоизомеризацией пиридонов-2 получены и «дьюаровские пиридоны» (64) [260] {схема (95)}.



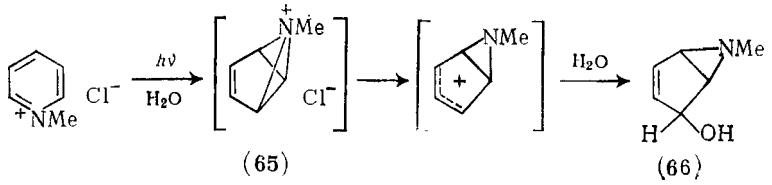

(93)



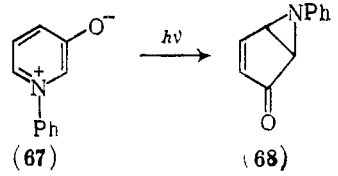

(94)



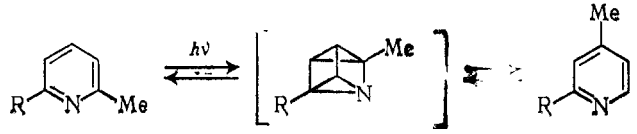

(95)




(96)




(97)



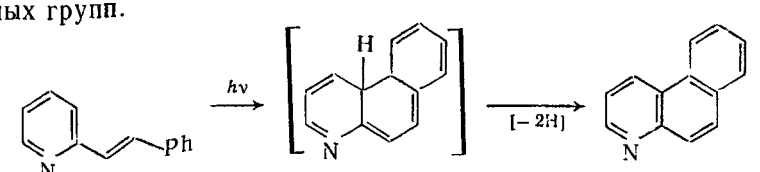
(98)



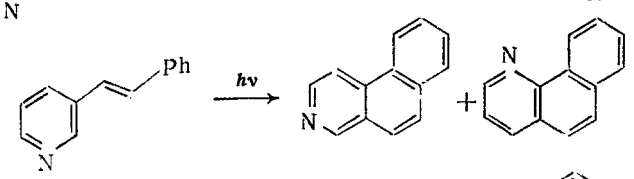
Еще один тип валентного изомера, азабензвален (65), считают интермедиатом конверсии хлорида *N*-метилпиридиния в бициклический азиридин (66) при облучении в водном растворе {схема (96)} [261]; сходным образом, вероятно, протекает и фотоизомеризация цвиттериона (67) в (68) [262] {схема (97)}.

### *(2) Внутримолекулярное арилирование*

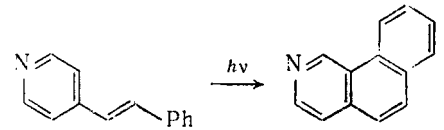
Если при облучении стильбенов образуются фенантрены, то аза- и диазастильбены дают аза- и диазафенантрены {схемы (99)—(104)}. Схемы (105) [268] и (106) [269] характеризуют возможные побочные реакции с участием олефиновой двойной связи, а схемы (107), (108) [270а, б] показывают другой путь циклизации с отщеплением *орто*-галоген-заместителя одной из арильных групп.



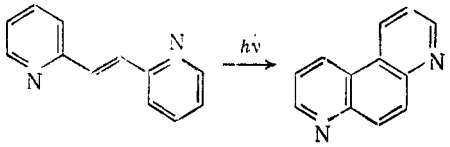
(99) [263а, в]



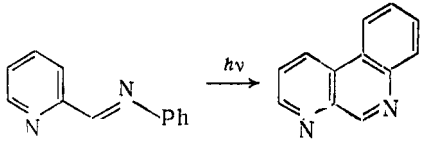
(100) [263а, 264]



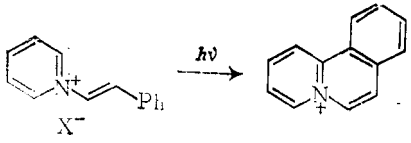
(101) [263а, в]



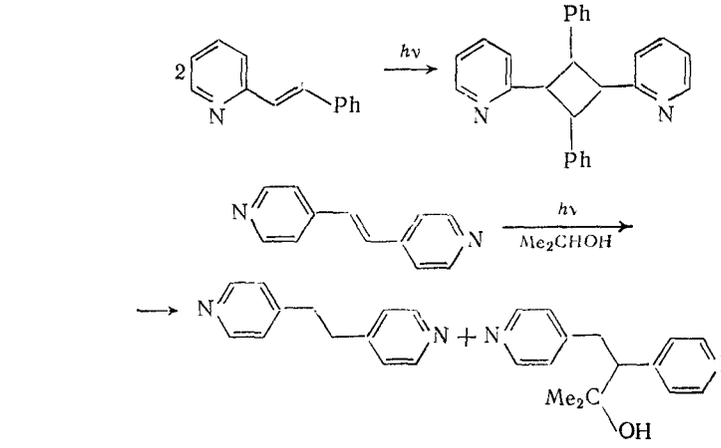
(102) [265]



(103) [266]

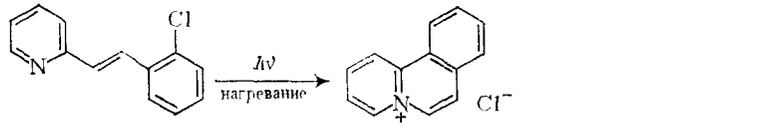


(104) [267]

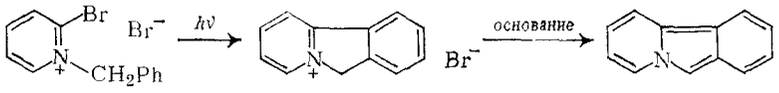


(105)

(106)



(107)



(108)

### *(3) Расщепление и перегруппировки N-оксидов, N-иминов и N-илидов*

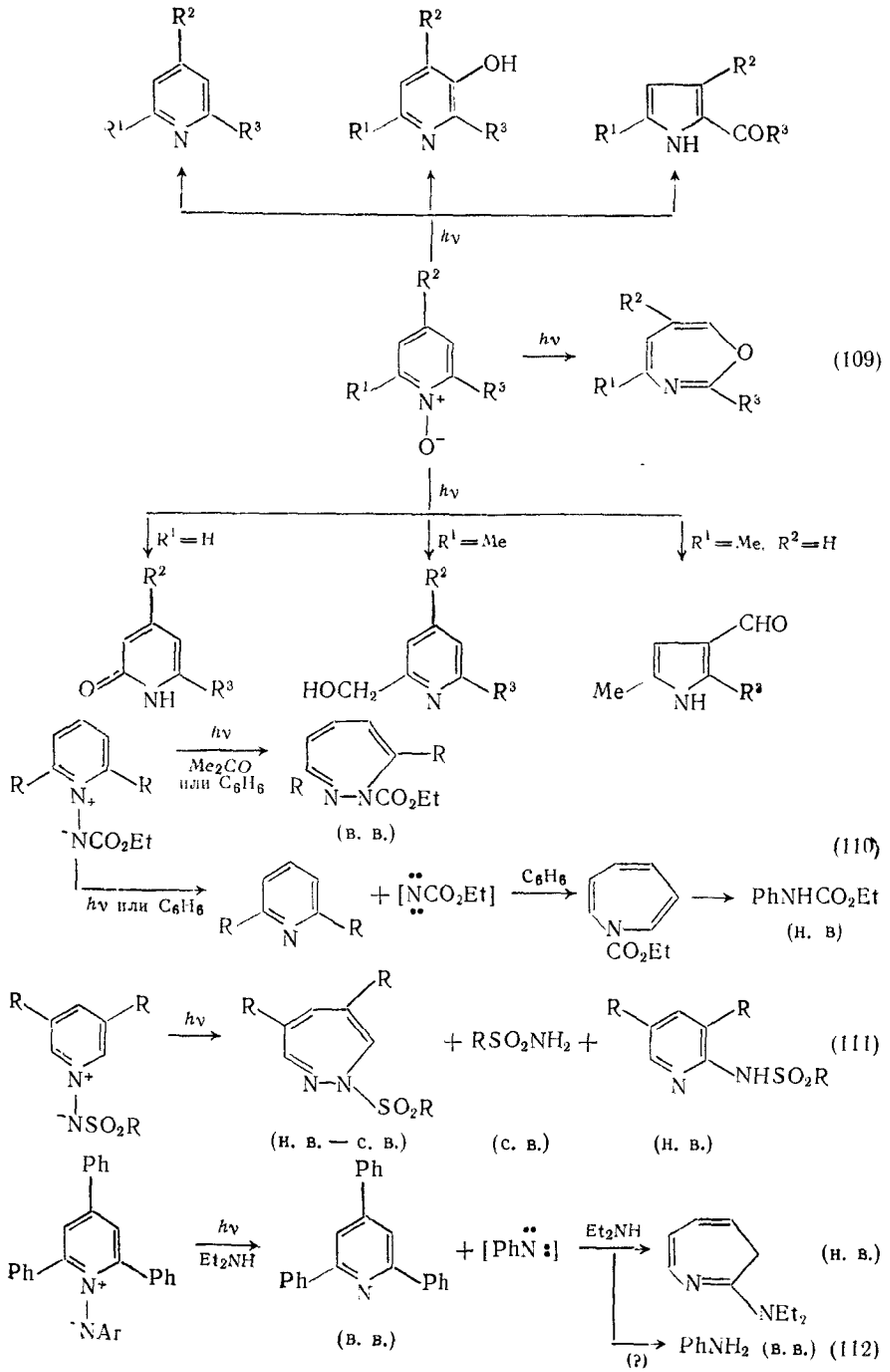
Соединения типа $C_5H_5N^+—X^-$ при облучении претерпевают различные реакции расщепления связи N—X, включая образование исходного пиридина (и атомарного кислорода, нитрена или карбена); расщепления и/или сужения кольца; миграции группы X от атома азота к углеродам кольца или на 2- или 6-заместитель.

В случае *N*-оксидов все эти типы реакций уже обсуждались {схема (109)}; для обзора см. [271, 272]. Главными реакциями в ряду *N*-иминов являются расщепление на пиридин и нитрен, а также расширение кольца с образованием 1,2-диазепина, например по схемам (110) [65в, 273]; (111) [274] и (112) [275]. Фотохимия илидов пиридиния развита сравнительно мало; известно, что фотолиз дицианометилида {схема (113)} [276] идет с расщеплением и сужением цикла.

### *(4) Другие фотохимические реакции*

Несколько фотоиндуцированных реакций пиридина в настоящее время можно отнести только к категории «другие реакции»; ни



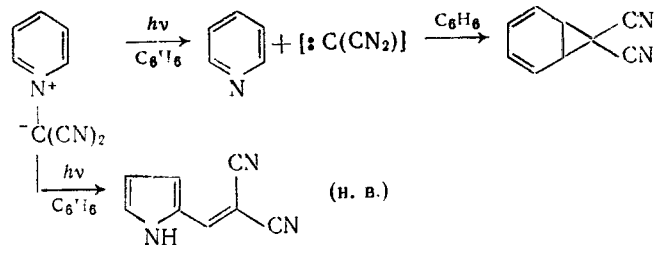


(109)

(110)

(111)

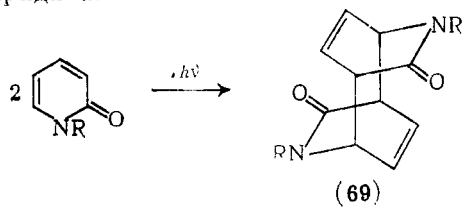
(112)



(н. в.)

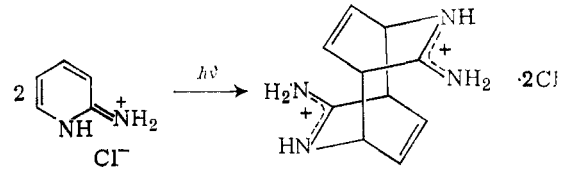
(113)

одна из них не имеет реального препаративного значения; детали см. в [10е, 293б]. Отдельного упоминания заслуживают димеризация пиридонов-2 и солей 2-аминопиридиния [277] в интересные соединения (69) и (70) {схемы (114) и (115)}, а также фотоаминоалкилирование пиридина [278] {схема (116)}, которое открывает путь к недоступной иными методами группе производных пиридина.



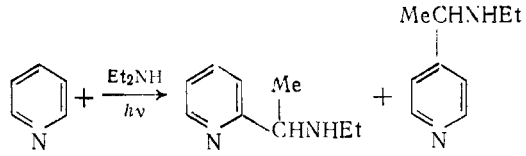
(69)

(114)



(70)

(115)



(116)

### 16.1.4. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПИРИДИНОВОГО КОЛЬЦА

Известно, что соединения ряда пиридина более чувствительны к восстановлению, чем производные бензола. Так как пиридины легко атакуются нуклеофилами, их можно восстановить такими нуклеофильными агентами, как комплексные гидриды металлов (см. [279]), а более активные производные пиридина с меньшей электронной плотностью в кольце (например, соли пиридиния) восстанавливаются даже такими слабыми нуклеофильными



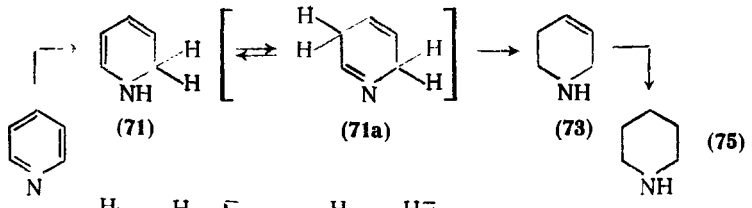
восстановителями, как дитионит натрия. Эти реакции теоретически должны бы приводить в 1,2- и/или 1,4-дигидропиридинам (71) и (72), но они могут восстановиться далее в тетрагидропиридин (73) или (74) и даже в гексагидропиридин (обычно называемый пиперидином) (75) {схема (117)}.

Незамещенный пиридин образует с алюмогидридом лития комплекс (76), в котором имеются 1,2- и 1,4-дигидропиридиновые кольца [280]. Этот комплекс сам проявляет свойства восстановителя и применяется для селективного восстановления кетонов. Попытки выделить гидропиридины из раствора алюмогидрида лития в пиридине были безуспешны [281]. Восстановление пиридина и его простых аналогов алюмогидридом лития в присутствии хлорида алюминия [282] дает смеси 1,2,5,6-тетрагидропиридинов [например, (73)] и пиперидинов. Кислоты Льюиса промотируют более глубокое восстановление образующегося вначале 1,2-дигидропиридина; независимо показано, что восстановление 1,2-дигидропиридинов борогидридом натрия катализируют бораны [283], и такую же роль, вероятно, играет гидрид алюминия, образующийся в ходе реакции [287]. Этим обстоятельством, по-видимому, объясняются неудачи с выделением изомерных тетрагидропиридинов, например (74), так как эти соединения, циклические енамины типа (71), сами легко восстанавливаются в присутствии кислот Льюиса.

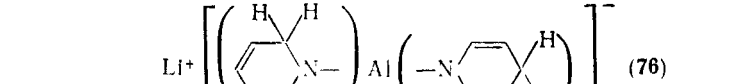
Борогидрид натрия, по-видимому, не реагирует с пиридином и его простыми производными, но легко восстанавливает пиридины с пониженной электронной плотностью цикла, например цианопиридины, эфиры пиридинкарбоновых кислот и соли пиридиния. В случае цианопиридинов и эфиров пиридинкарбоновых кислот борогидрид натрия удобнее алюмогидрида лития, который может наравне с кольцом восстанавливать и заместители. 3,5-Дицианопиридины и эфиры пиридинкарбоновых-3,5 кислот с очень малой электронной плотностью кольца реагент может восстанавливать, не затрагивая заместителей {схемы (118) [285] и (119) [284]}.

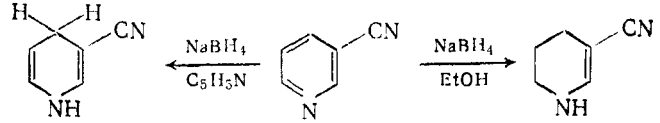
В результате этих реакций, как правило, образуются дигидропиридины [154, 278, 284]; соотношение 1,2- и 1,4-изомеров зависит от применяемого восстановителя и других условий. Примеров более глубокого восстановления в этом ряду известно немного, все они связаны с применением борогидрида натрия в протонных средах [285] {схемы (118) и (120) [285б]}.

Соли пиридиниев восстанавливаются комплексными гидридами металлов в тетрагидропиридины с примесью 1,2- и 1,4-дигидросоединений, иногда — только в смеси дигидропиридинов [154, 279, 286, 287]. Относительные выходы продуктов и здесь зависят от применяемого гидрида и условий реакции (растворителя и т. д.). Очень существенно, что из солей пиридиния образуются 1,2,3,6-тетрагидропроизводные {схема (121)} [286], тогда как некватернизованные соединения дают 1,2,3,4-тетрагидропиридины {ср. схемы (118) и (120)}.

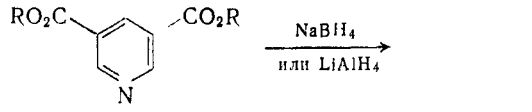



(117)

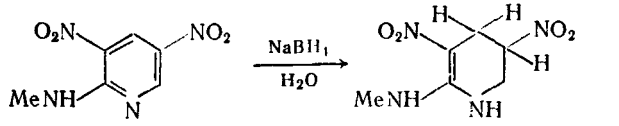


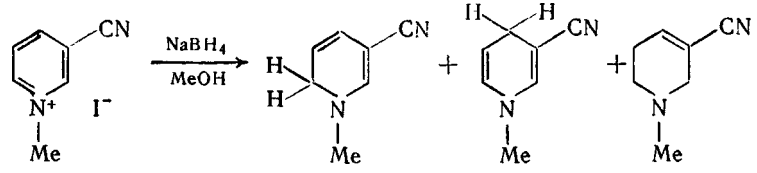

(118)




(119)




(120)

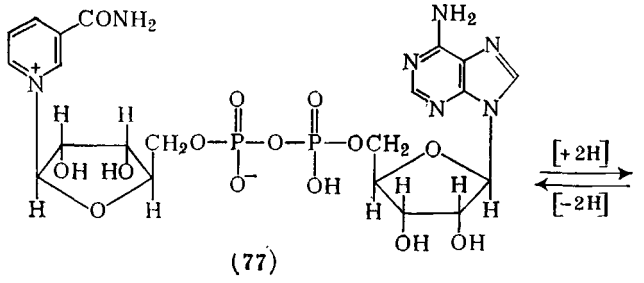



(121)

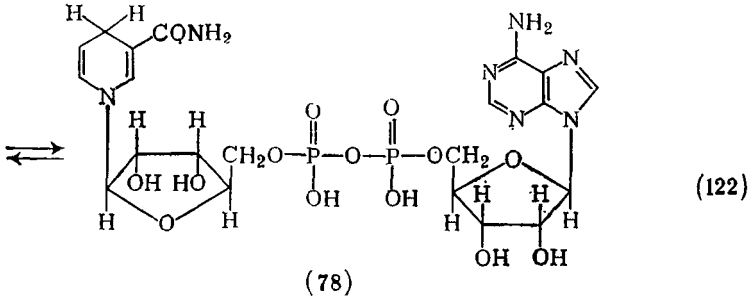
Гидросульфит натрия интересен в качестве восстановителя солей пиридиния главным образом потому, что с его помощью кофермент NAD (никотинамидадениндинуклеотид) (77) был восстановлен до дигидропроизводного (78) {схема (122)} [288]. В сходных условиях восстанавливаются и многие модельные системы, близкие к NAD. Основной продукт реакции всегда имеет строение 1,4-дигидропиридина [154], но в некоторых случаях побочно образуется и 1,2-дигидроизомер [286]. Механизм восстановления гидросульфитом включает стадию сульфината (79) [154], который при подкислении теряет $SO_2$ и дает дигидропиридин {схема (123)}.



Пиридины могут восстанавливаться и путем одноэлектронных процессов, например при действии металлов типа натрия или электрохимическим методом. Натрий в этаноле, как правило, полностью восстанавливает пиридины в пиперидины, хотя иногда получаются также и 1,2,3,6-тетрагидропиридины [287]. В апротонных растворителях пиридин восстанавливается натрием в тетрагидробипиридилы (80) [289а, 290], по-видимому, за счет димеризации промежуточно образующихся радикалов (80а) {схема (124)}. Аналогичные продукты (81) и (82) получены при реакции солей пиридиния с амальгамой натрия [289б, 291] и при реакции пиридинов с цинком в ацетангидриде [292]. Эти тетрагидробипиридилы можно окислить в разных условиях в бипиридилы или соли бипиридилия (см. разд. 16.1.9). Электрохимическое восстановление солей пиридиния также, в зависимости от замести-

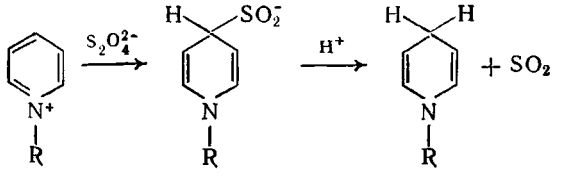



(77)



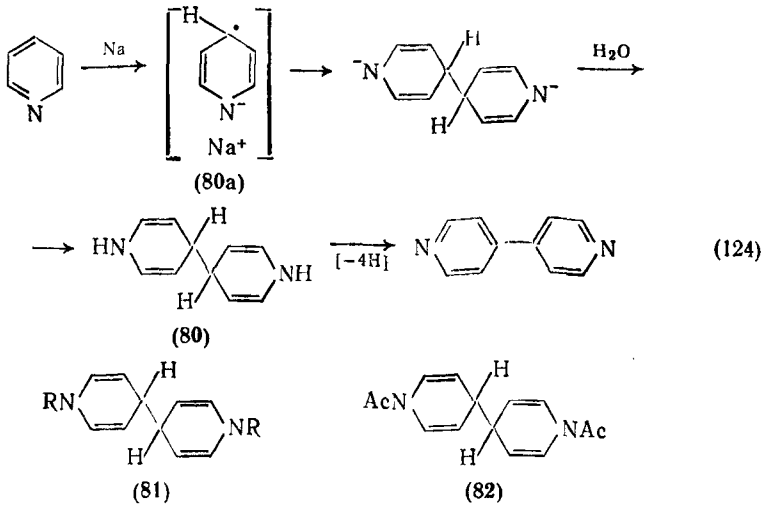
(122)

(78)



(123)

(79)




(124)

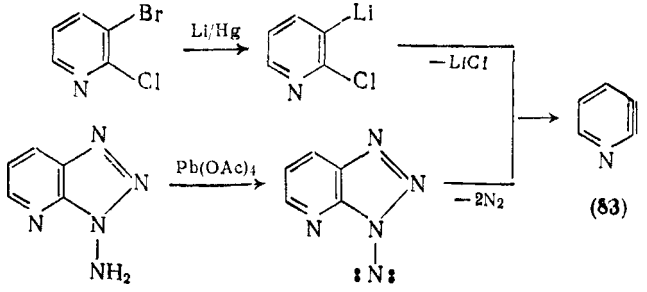
телей в цикле и от условий реакции, приводит к тетрагидробипиридилам и/или тетрагидропиридинам [154, 293а].

Свойства и реакции дигидропиридинов рассмотрены в [154, 293а] и тетрагидропиридинов в [287, 293а].

### 16.1.5. ДЕГИДРОПИРИДИНЫ*

#### 16.1.5.1. Методы генерации дегидропиридинов

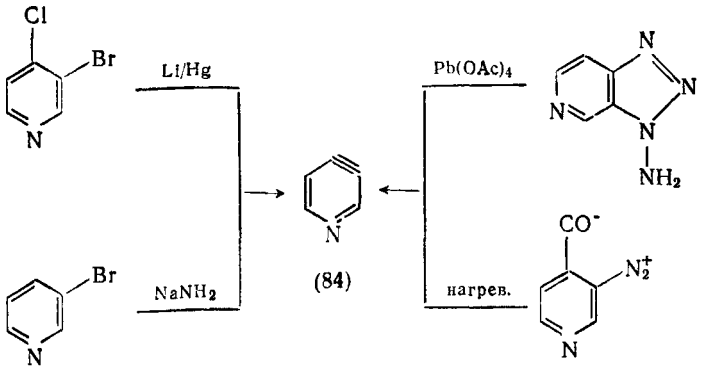
Существуют два возможных аналога дегидробензола: 2,3- и 3,4-дегидропиридин (**83**) и (**84**) {схемы (125) и (126) соответственно}. Они образуются, как и дегидробензол, в различных реакциях элиминирования: из 3-галогенпиридинов с сильными основаниями [294], из *орто*-дигалогенпиридинов с амальгамой лития [294], при окислении аминотриазолопиридинов тетраацетатом свинца [298] и при термическом разложении карбоксилатов пиридилдиазониев [294].



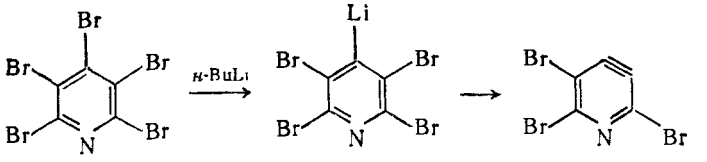

(125)

* Для обзора см. [137, 294—297].

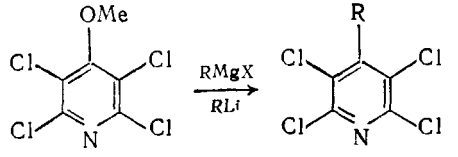




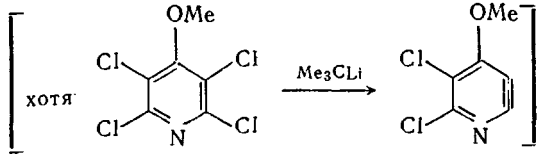

(126)



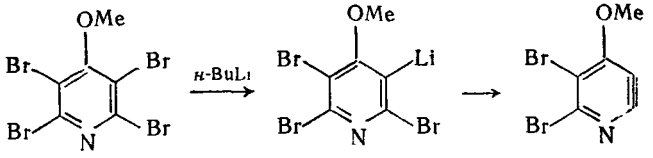

(127)



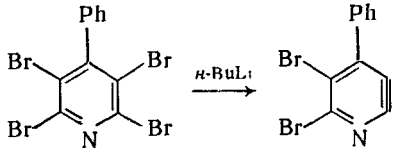

(128)




(129)

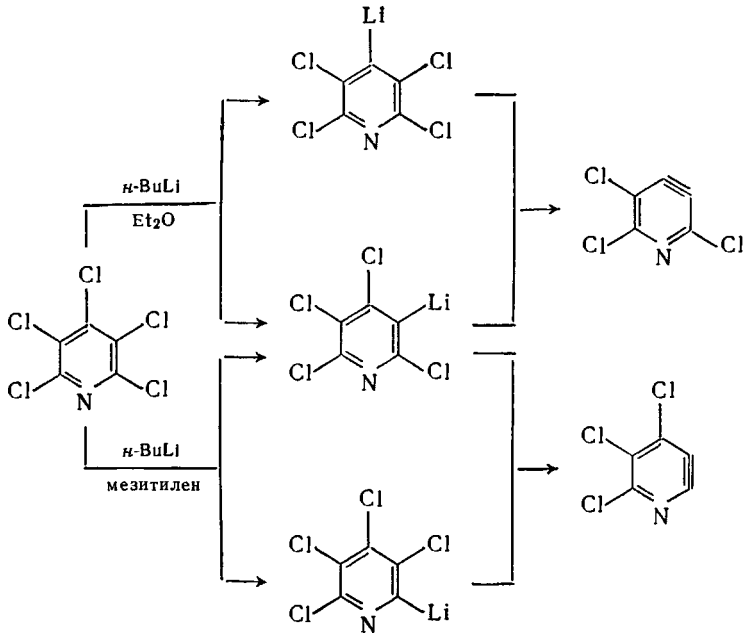



(130)




(131)

Очень важно заметить, что если реакция может привести к 2,3- или к 3,4-дегидропиридину, то образуется обычно последний. Так, 3-бромпиридин дает с амидом калия в жидком аммиаке только 3- и 4-аминопиридины [294]; при реакции пентабромпиридина с бутиллитием или магнием получается 2,5,6-трибром-3,4-




(132)

дегидропиридин без примеси изомерного дегидросоединения {схема (127)} [299]. 2,3-Дегидропиридины получены действием литийорганических соединений на такие 2,3-дигалогенпиридины, в которых положение 4 занимает группа с невысокой подвижностью {меньшей, чем у анионов; схемы (129)—(131)} [300а — в, 301]. По-видимому, единственным исключением из этого правила служит пентахлорпиридин, который генерирует с бутиллитием как 2,3-, так и 3,4-дегидропиридины [300г] {схема (132)}.

Высокая избирательность реакции в пользу 3,4-дегидропиридинов удивительна, с точки зрения простой теории МО. Казалось бы, пиридил-2-анион, предшественник 2,3-дегидропиридина, более стабилизован индуктивным электронооттягивающим эффектом прилежащего гетероатома, чем его 4-изомер. Естественно также предположить, что взаимодействие (хотя и слабое) неподеленной пары электронов азота с $sp^2$-орбиталью арина больше стабилизирует 2,3-, но не 3,4-дегидропиридин, что подтверждают и расчеты с использованием простого метода Хюккеля [302]. Экспериментальные данные, однако, противоречат выводам простой теории не только в отношении стабильности дегидропиридина: методом дейтерообмена показано, что протон при С-4 в 3-галогенпиридинах обменивается намного быстрее, чем протон при С-2 [303].

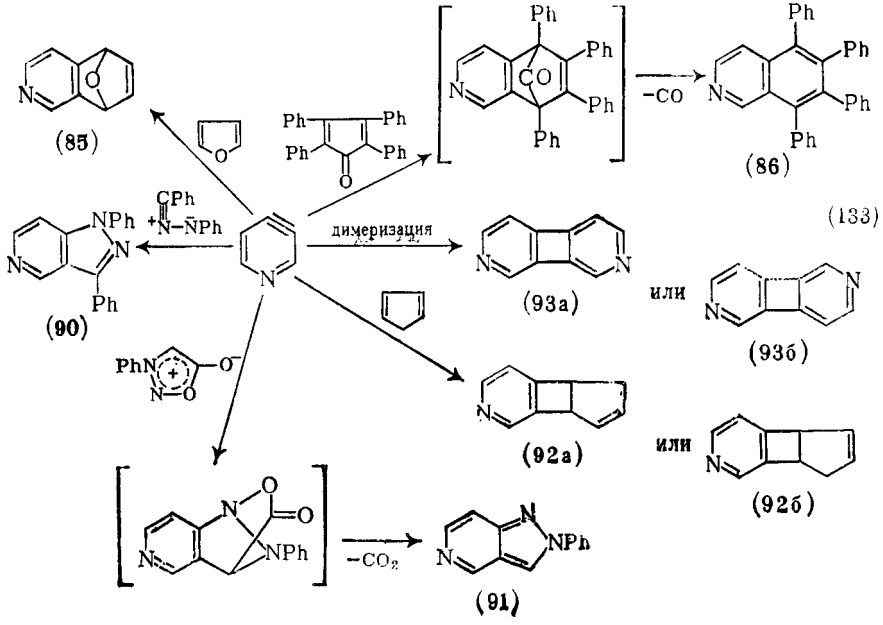
Значительно лучше согласуются с экспериментом расчеты на основе расширенной теории Хюккеля [304]. По этим данным стабильность пиридил-аниона убывает в порядке -3 > -4 > -2,



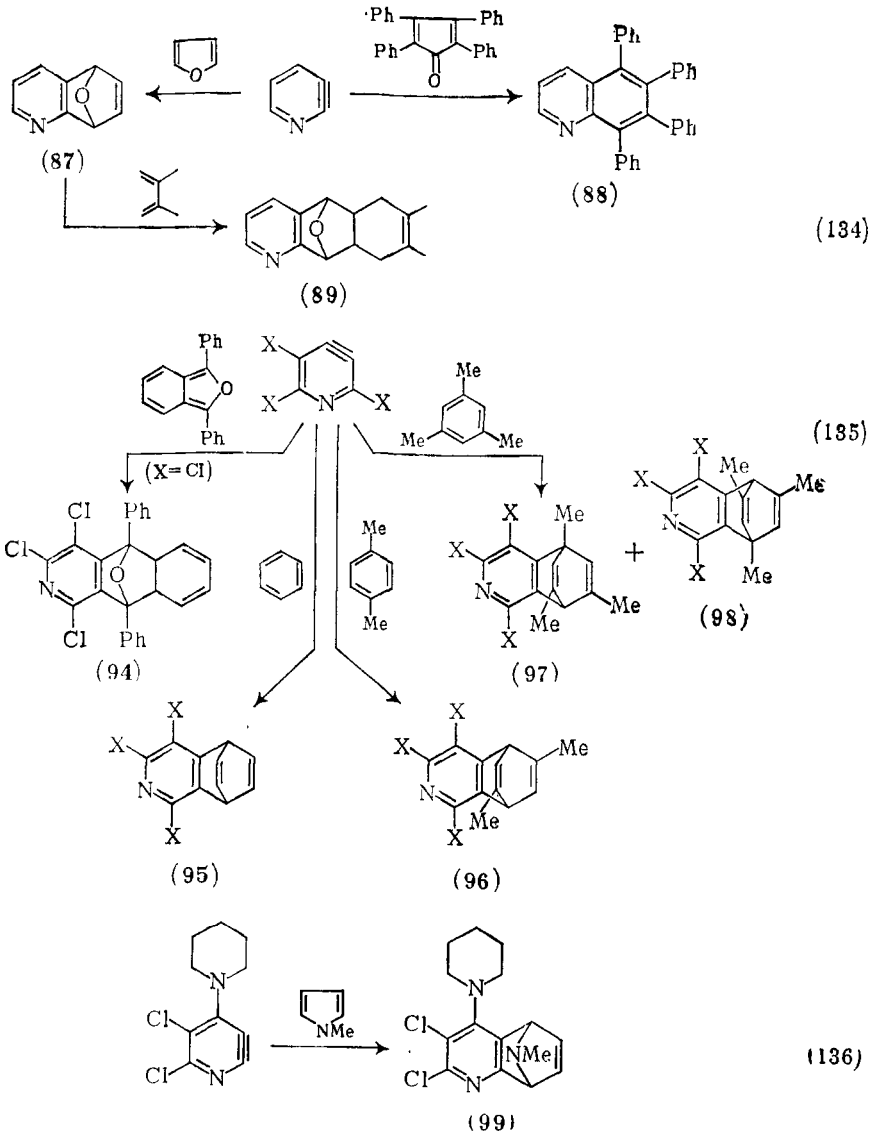
и гетероатом не только не стабилизует пиридил-2- и -6-анионы, но даже дестабилизует их. Это явление, по-видимому, связано с неподеленной парой электронов гетероатома, потому что в солях пиридиния и *N*-оксидах, где нет неподеленной пары, но сохраняется индуктивный эффект, скорость водородно-дейтериевого обмена выше в положении 2 [305]. Реакция *N*-оксидов 3-галогенпиридинов с сильными основаниями идет, по-видимому, через *N*-оксид 2,3-дегидропиридина, а не через 3,4-изомер (см. ниже).

### 16.1.5.2. Улавливание дегидропиридинов

В качестве ловушки дегидропиридинов применяют такие известные реагенты улавливания дегидробензола, как фуран и тетрафенилциклопентадиенон («тетрациклон»). Аддукты 3,4-дегидропиридина, (85) или (86), образуются с хорошим выходом [298, 306] {схема (133)}, но соответствующие производные 2,3-дегидропиридина, (87) и (88), выделить труднее (298, 300а, 307а] {схема (134)}. Аддукт (87) неустойчив, и его лучше характеризовать по соединению (89), получаемому при конденсации (87) с 2,3-диметилбутадиеном-1,3 по Дильсу-Альдеру [300а]. Гораздо легче получить аддукты фурана с замещенными 2,3-дегидропиридинами [300а — в, 301, 307]. Среди других аддуктов 3,4-дегидропиридина отметим (90) и (91), в которых в качестве аринофилов взяты соответственно 1,3-дифенилнитрилимин и *N*-фенилсиднон [306], а также димер 3,4-дегидропиридина (93а)




(133)



(134)

(135)

(136)

или (93б) [309] и интересный аддукт (92а) или (92б), образующийся при 1,2-присоединении циклопентадиена [308] {схема (133)}.

Тригалоген-3,4-дегидропиридины, очевидно, не дают устойчивых аддуктов с фураном, но из трихлор-3,4-дегидропиридина и 1,3-дифенилизобензофурана получен (94) [300г], а из трихлор- и трибром-3,4-дегидропиридинов с ароматическими углеводородами — соединения (95) — (98) [299, 300г] {схема (135)}. Выделен также аддукт дихлор-2,3-дегидропиридина с *N*-метилпирролом (99) [300а] {схема (136)}.



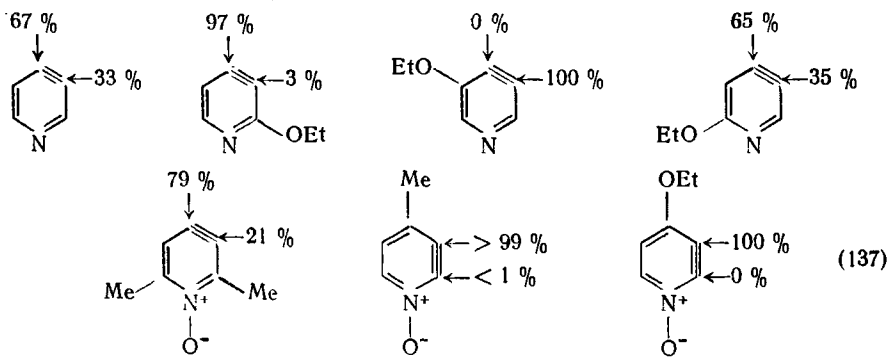
### 16.1.5.3. *N*-Оксиды дегидропиридинов

Замещенные *N*-оксиды галогенпиридинов при действии сильных оснований типа амид-иона превращаются в *N*-оксиды 2,3- и 3,4-дегидропиридинов. *N*-Оксид 2-бром-4-этоксипиридина дает с амид-ионом только 3-аминосоединение [178], *N*-оксид 2,6-диметил-3-хлорпиридина в тех же условиях дает смесь, где преобладает 4-аминопроизводное [310]. Из *N*-оксида 3-бромпиридина получаются не 2,3- и 3,4-дегидросоединения, а только первое из них [311], но *N*-оксиды замещенных 3-бромпиридинов реагируют, в зависимости от природы и положения заместителей, с образованием *N*-оксидов 2,3- или 3,4-дегидропиридинов.

### 16.1.5.4. Нуклеофильное присоединение к дегидропиридинам и *N*-оксидам дегидропиридинов

Присоединение нуклеофилов к несимметричным аринам дает смесь двух продуктов реакции. В случае дегидропиридинов и их *N*-оксидов дегидросвязь сильно поляризована, поэтому изомерные продукты редко получаются в сравнимых количествах. Как правило, нуклеофил реагирует с дегидропиридинами избирательно с образованием более устойчивого аниона дегидропиридила. Устойчивость аннонов падает в ряду -2 > -3 > -4 [304, 305]; следовательно, 3,4-дегидропиридины и их *N*-оксиды должны присоединять нуклеофил главным образом в положение 4, образуя анион 3-дегидропиридила, 2,3-дегидропиридины — в положение 2, а *N*-оксиды 2,3-дегидропиридинов — в положение 3. В отсутствие полярных заместителей в *орто*-положении к дегидросвязи, действительно,

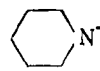
*Присоединение $^-NH_2$ (в жидком $NH_3$) к дегидропиридинам и их N-оксидам*



(137)

происходит ориентированное присоединение. *орто*-Алкоксигруппа, однако, стабилизует анион близлежащего центра (очевидно, в

*Таблица 16.1.5. Конкуренция AE- и EA-процессов в реакциях замещения галогенпиридинов*

| Галоген | Нуклеофил | % *AE* | % *EA* |
|---|---|---|---|
| 3-F | | 92 | 8 |
| | *изо*-$Pr_2N^-$ | 0 | 100 |
| 4-Cl |  | 97 | 3 |
| | $Et_2N^-$ | 19 | 81 |
| | *изо*-$Pr_2N^-$ | 0 | 100 |
| 4-F | | 100 | 0 |
| 4-Cl | | 97 | 3 |
| 4-Br | | 10 | 90 |
| 4-I | | 4 | 96 |

силу индуктивного — *I*-эффекта) и направляет входящий нуклеофил в *мета*-положение.

Необходимо, однако, помнить, что галогенпиридины и их *N*-оксиды могут реагировать с сильными основаниями совсем не через стадию дегидропиридина, а по *AE*-механизму (см. разд. 16.1.3.2, с. 36). Во многих случаях *AE*- и *EA*-реакции конкурентны, поэтому соотношение изомерных продуктов реакции не обязательно отражает чувствительность дегидропиридина к атаке с той или иной стороны. Сведения о конкурентных *AE*- и *EA*-процессах собраны Кауфманом и сотр. [137, 177]; некоторые из них приведены в табл. 16.1.5.

Известны немногие примеры присоединения к дегидропиридинам не содержащих азота нуклеофилов: все такие реакции идут через 3,4-дегидросоединения и дают смесь 3- и 4-замещенных пиридинов. В число этих нуклеофилов входят гидроксил [202a], метилтиолат-ион [312] и карбанионы, производные пентанона-3 [313] и ацетофенона [314].

### 16.1.5.5. Другие дегидропиридины

Согласно расчетам расширенной теории МО Хюккеля [304], стабильность дегидропиридинов составляет ряд: 3,4- > 2,4- > 2,5- > > 2,3- > 3,5- > 2,6-. Насколько известно, интермедиаты со структурой 2,5- или 3,5-дегидропиридинов экспериментально не выявлены, но изомерные им 2,4- и 2,6-дегидропиридины считают интермедиатами в реакциях некоторых 2-бромпиридинов с амид- или замещенными амид-ионами [313, 315], когда наряду с продуктами «нормальной» *AE*-реакции были выделены соединения, отвечающие нуклеофильной атаке в положения 4 и 6.

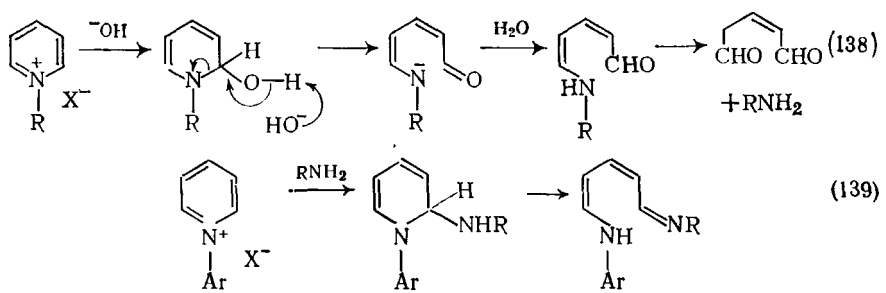


## 16.1.6. РАСКРЫТИЕ ЦИКЛА И ДРУГИЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ

Пиридиновое кольцо как система ароматическая относительно устойчиво к расщеплению, хотя и в меньшей степени, чем это свойственно для бензола. В достаточно жестких условиях возможно восстановительное расщепление (например, при высокотемпературном каталитическом гидрировании) [316]; при окислительном расщеплении (например, озоном) рвутся сразу несколько связей и образуются небольшие молекулы, такие как глиоксаль [317]. Три наиболее известных типа раскрытия пиридинового кольца связаны с реакциями пиридиниевых соединений с нуклеофилами (см. разд. 16.1.3.2), реакцией 2-галогенпиридинов с амидами или замещенными амид-ионами и с генерацией пиридилкарбенов и пиридилнитренов.

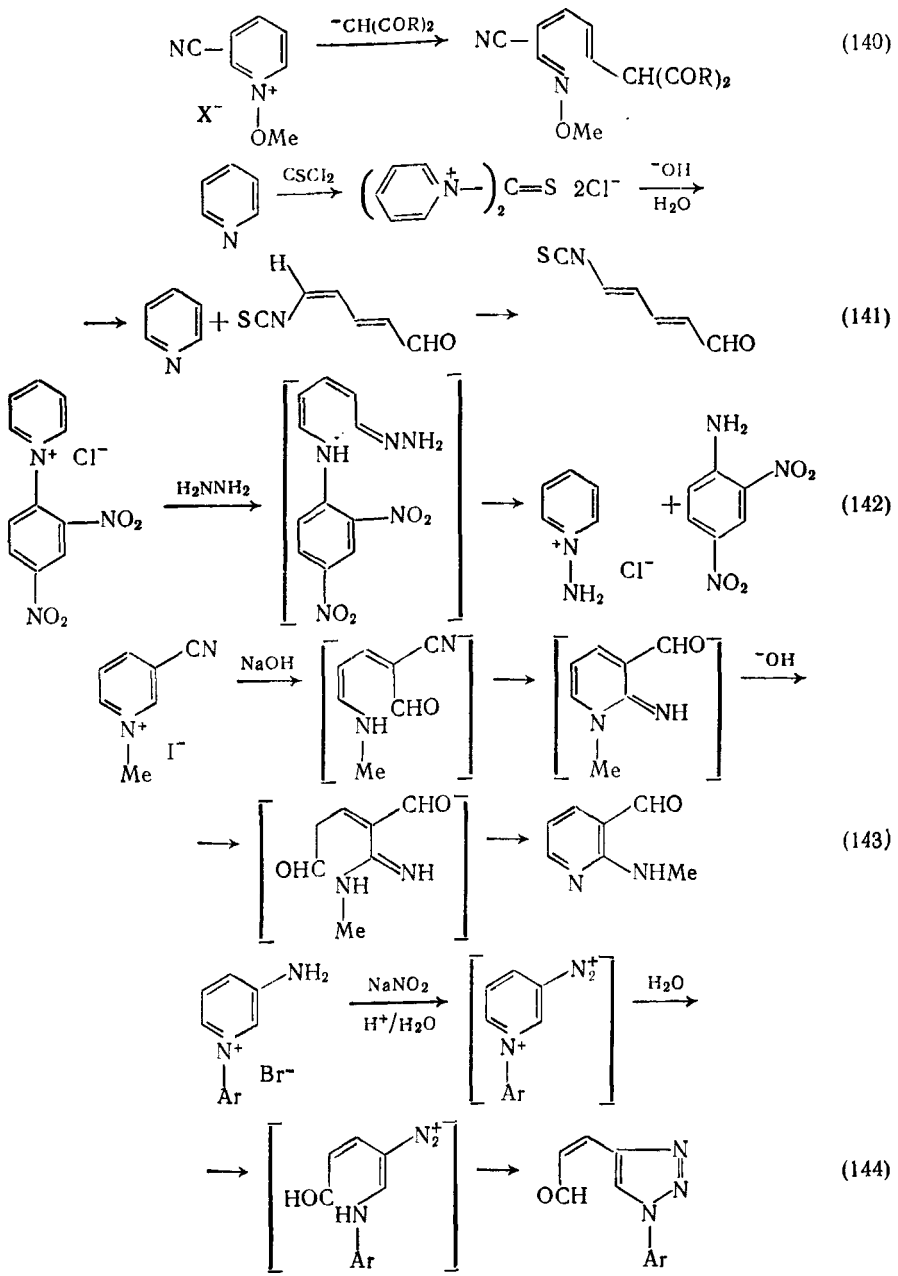
Раскрытие цикла пиридиниевых производных под действием нуклеофилов в общем виде показано на схеме (138). Расщепление по этому типу может вызвать, в принципе, любой нуклеофильный реагент, если только его нуклеофильный атом связан с атомом водорода. В этих реакциях применяли гидроксил-ион [318], первичные амины [318a, 319] и карбанионы [320] {схемы (138)—(140) и (141) [322]}. Продукты расщепления кольца могут снова рециклизоваться, регенерируя пиридин или другие гетероциклические кольца {схемы (142)—(144), соответственно по [323—325]}.

Очевидно, что механизм, изображенный на схеме (138), не может реализоваться при расщеплении солей пиридиния вторичными аминами [321]; там разрыв кольца вызывает неподеленная пара электронов экзоциклического атома азота {схема (145)}. Но и этот вариант не исчерпывает всего разнообразия механизмов, например расщепление *N*-оксидов пиридинов реагентом




Гриньяра или ацетиленид-ионом не может следовать такими путями и идет, по-видимому, как электроциклический процесс {схема (146)}.

Вторая группа реакций, включающих 2-галогенпиридины и амид-ионы, в некоторых случаях приводит к нециклическим продуктам {схемы (147), (148) [315] и (149) [326]}; в других



(140)

(141)

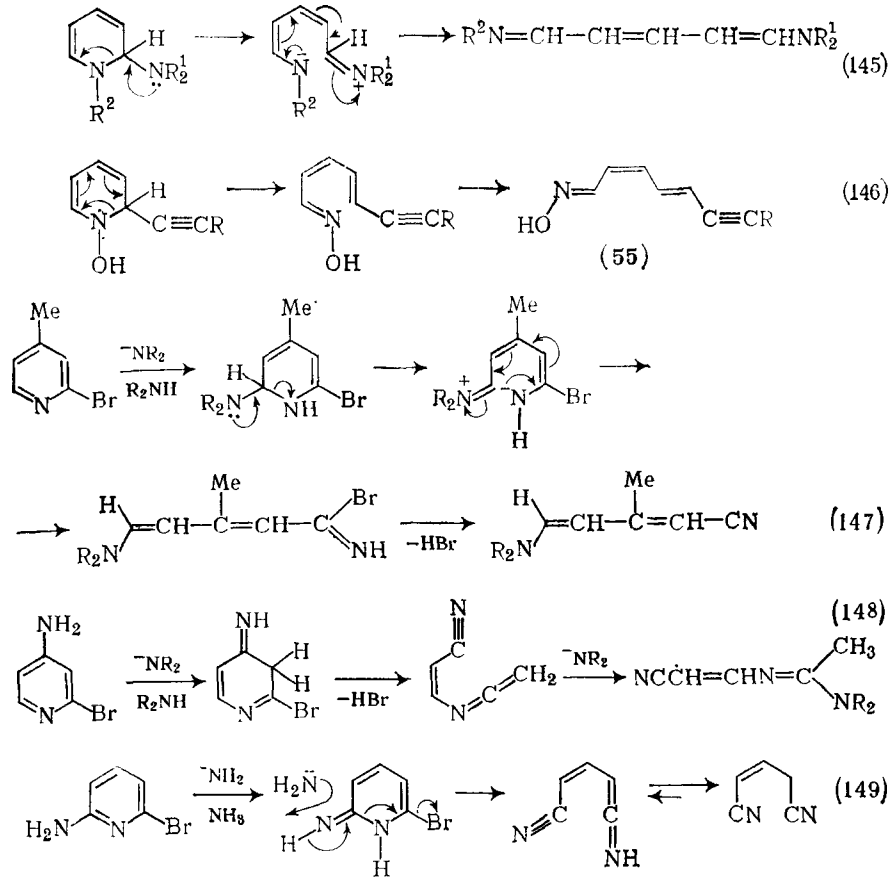
(142)

(143)

(144)

первичный продукт разрыва кольца рециклизуется в новую циклическую систему. Такие реакции последовательного присоединения нуклеофила, раскрытия и замыкания кольца встречаются в раз-





(145)

(146)

(147)

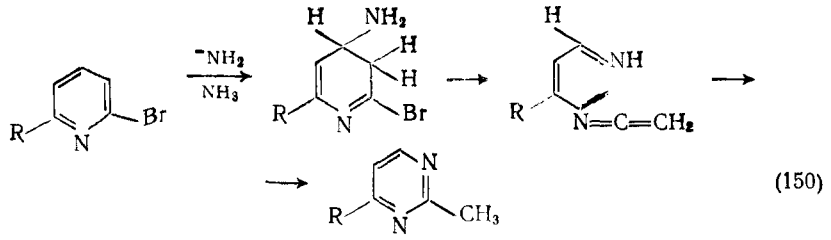
(148)

(149)

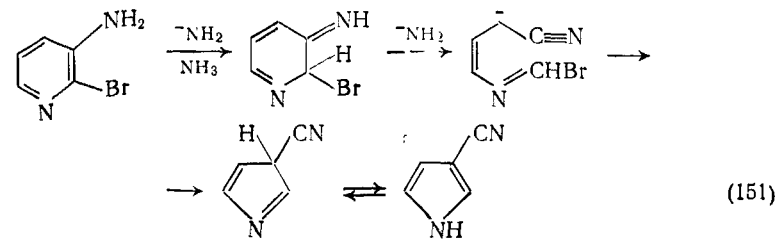
личных гетероциклических системах; в ряду пиридина они представлены схемами (150)—(152) {соответственно по [326—328]}.

В третью группу реакций входят перегруппировки пиридилкарбенов и пиридилнитренов; ациклические продукты здесь не получаются совсем или получаются с очень малыми выходами. Перегруппировки такого типа редко идут через нециклическое переходное состояние, пиридиновое кольцо раскрывается в результате образования и последующего распада бициклических интермедиатов.

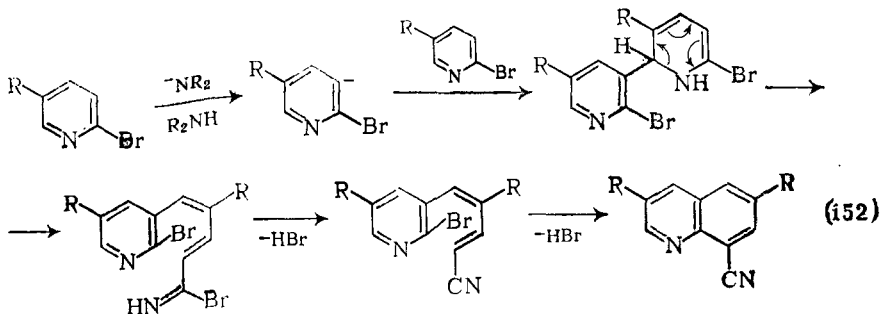
Пиридилкарбены, генерированные из различных источников (например, термолизом тетразолов, солей тозилгидразонов или диазосоединений), перегруппировываются через стадию карбена с бóльшим размером цикла (**100**) в фенилнитрен, который (в зависимости от источника пиридилкарбена) или переходит, сужая цикл, в цианоциклопентадиен (**101**) или димеризуется в азобензол {схема (153)} [329, 330б]. 2-, 3- и 4-Пиридилкарбены пере-



(150)



(151)



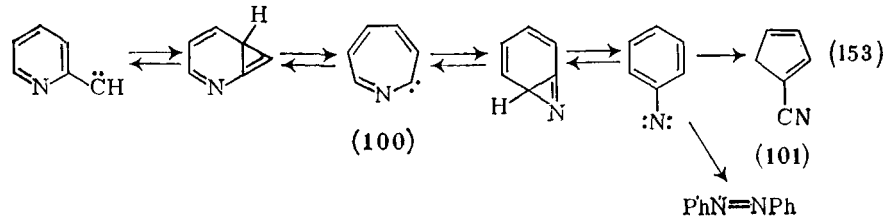
(152)

группировываются в фенилнитрен путем ряда последовательных расширений и сужений цикла, в результате чего карбенная функция как бы «мигрирует» по пиридиновому кольцу {схема (154)}. «Миграция» была доказана исследованием пиридилкарбенов, содержащих в кольце метильную группу, которая служила ловушкой для расположенной рядом карбеновой группировки {схемы (156) и (157)}, что препятствует перегруппировке в нитрен [330а]. Этот тип перегруппировки показан также на примере циклизации фенилпиридилкарбенов (**102**) — (**104**) [331] {схемы (158)—(160)}.

Пиридилнитрены, генерированные термолизом триазолопиридинов (**105**) или (**106**) [332б] и близких им бициклических систем (**107**) [332а] или (**108**) [333], реагируют аналогично карбенам. В результате последовательного расширения и сужения цикла пиридилнитрена-2, которое было прослежено с помощью метки $^{15}N$ [332а], в качестве главного продукта были получены цианопирролы {схемы (155), (162)}. Попытки генерации *N*-оксидапиридилнитрена-2 (термолизом азида) привели к 2-циано-*N*-гидроксипирролу [334].



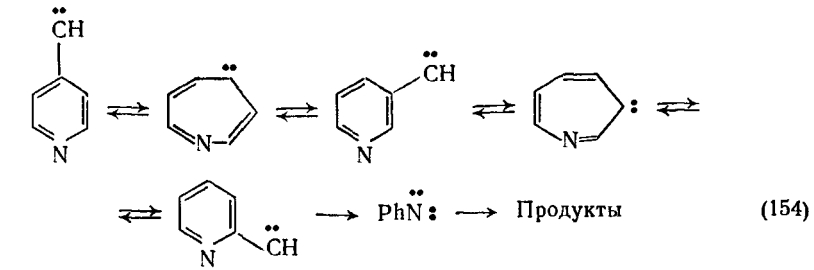
Механизм сужения цикла арилнитренов в этих цианосоединениях сложен: установлены по меньшей мере два маршрута реакции [335] {схемы (161), (162)}. *N*-Гидроксипиррол во всяком случае, по-видимому, образуется вообще не через стадию нитрена, а через нециклическое цианонитрозопроизводное (**109**) {схема (163)}. В отличие от других похожих перегруппировок эта реакция лучше идет при низких температурах и в растворе, чем в газовой фазе. Интермедиаты типа (**109**) можно уловить пиро-



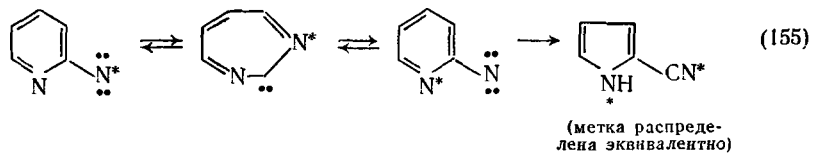
(153)

(**100**) (**101**)

PhN=NPh

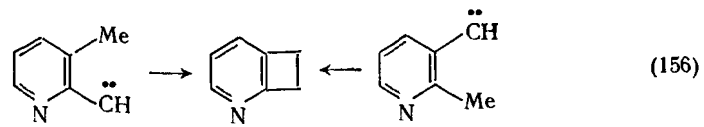


(154)

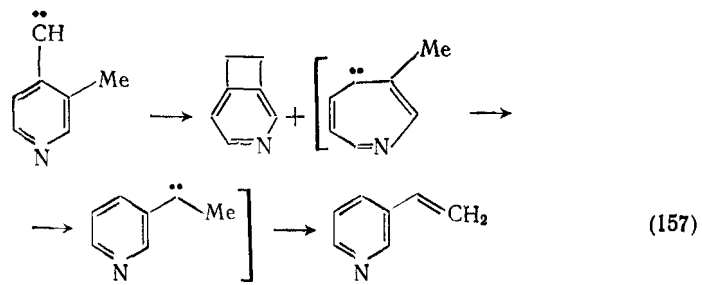


(155)

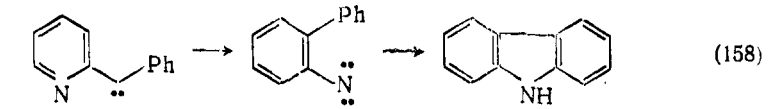
(метка распределена эквивалентно)



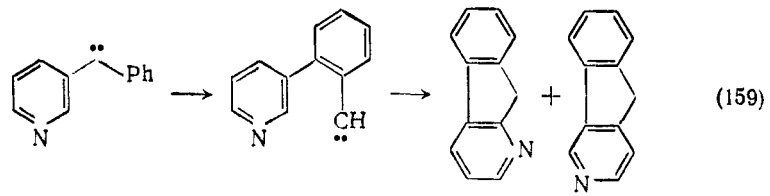
(156)



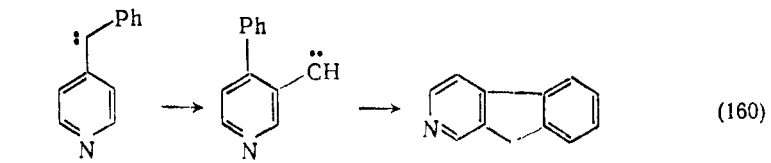
(157)



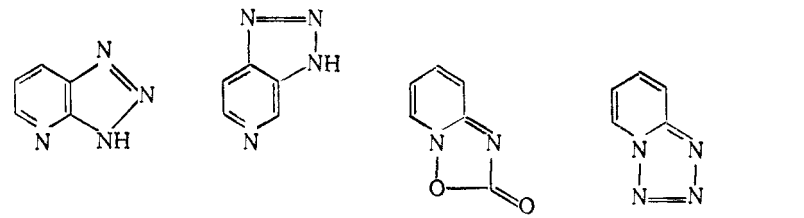
(102) (99 %) (158)



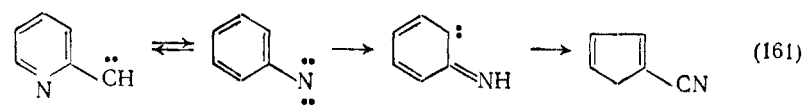
(103) (56 : 44) (159)



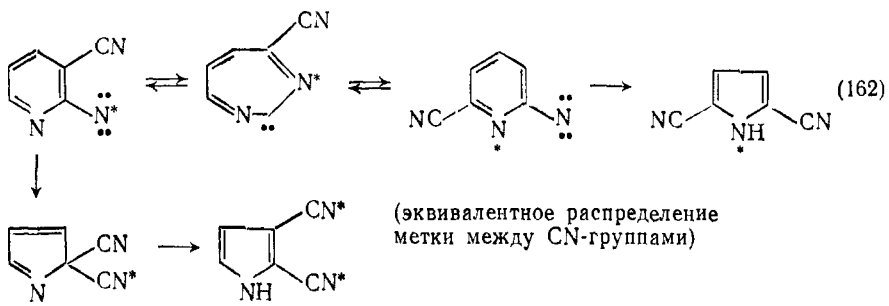
(104) (≈ 70 %) (160)



(105) (106) (107) (108)



(161)

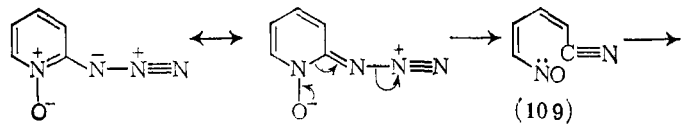


(162)

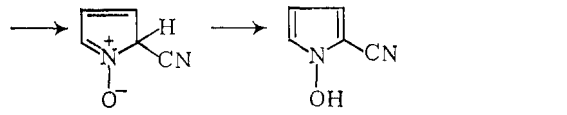
(эквивалентное распределение метки между CN-группами)

лизом соответствующих *N*-оксидов 2-азидо-3-галогенпиридинов; далее из них образуются соединения (110) или (111) [336] {схемы (164), (165)}.

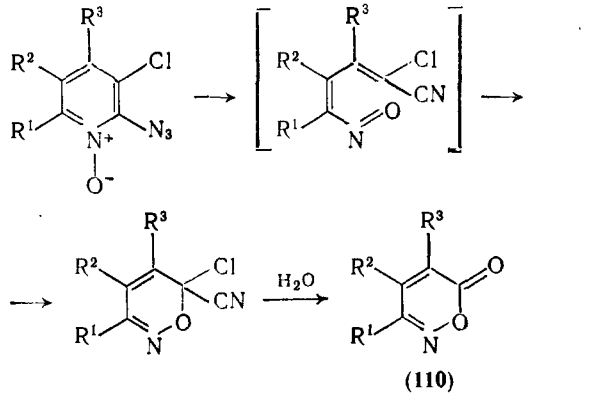




(109)

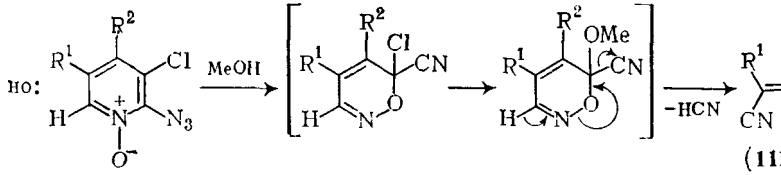


(163)



(110)

(164)



(111)

(165)

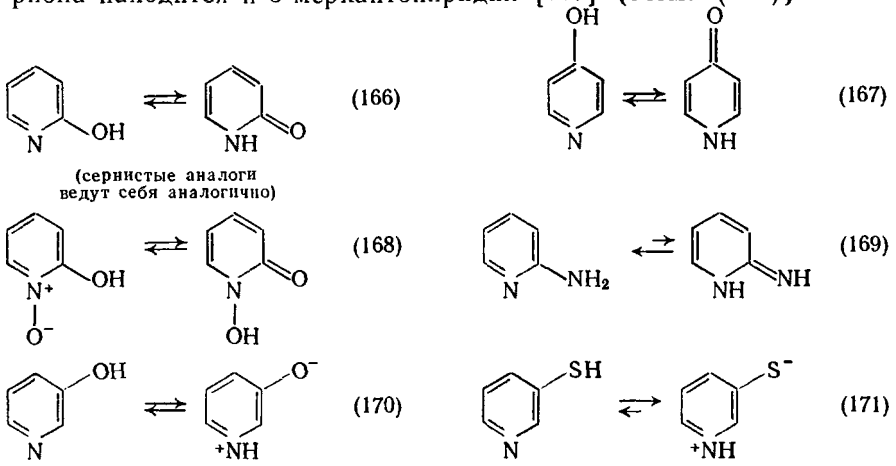
### 16.1.7. ГИДРОКСИ-, АМИНО- И МЕРКАПТОСОЕДИНЕНИЯ

#### 16.1.7.1. Таутомерия

2- и 4-Гидроксипиридины таутомерны пиридонам-2 и -4 {схемы (166), (167)}; по спектральным данным в полярных растворителях несомненно преобладает пиридонная форма [337]; равновесие 2- и 4-меркаптопиридин ⇄ пиридинтион-2 и -4 также сдвинуто в этих условиях в сторону тионов [337]. Однако в других условиях, например в газовой фазе или неполярных растворителях [338], равновесие может смещаться в сторону гидрокси- или меркаптоформы; значительное влияние на положение равновесия оказывают и заместители кольца [339]. *N*-Оксиды 2- и 4-гидрокси- и -меркаптопиридинов также имеют таутомерные формы {схема (168)}, и большинство из них существует в виде *N*-гидроксипиридонов-2 и -4 и -пиридинтионов-2 и -4 [337]. 2- и 4-

Аминопиридины, так же как их *N*-оксиды, в основном существуют в аминной форме, а не в иминной [337] {схема (169)}.

3-Аминопиридин проявляет обычные свойства ариламина, но 3-гидроксипиридин в растворах в значительной степени изомеризован в цвиттерион {схема (170)}; в основном в форме цвиттериона находится и 3-меркаптопиридин [337] {схема (171)}.




### 16.1.7.2. Протонирование

Протонирование гидроксипиридинов или пиридонов дает ионы гидроксипиридиния [340], депротонирование — анионы, отрицательный заряд которых локализован главным образом на кислороде [340а]. Тиопиридоны аналогично дают ионы меркаптопиридиния [341а, б], аминопиридины — ионы аминопиридиния [341а, в].

### 16.1.7.3. Алкилирование и ацилирование

Гидроксипиридины и пиридоны алкилируются и ацилируются по азоту или по кислороду в зависимости от применяемых реагентов и условий реакции. Пиридоны-2 обычно дают оба продукта алкилирования, но при соответствующем подборе условий один из них может преобладать [342]. При алкилировании 3-гидроксипиридинов, как правило, получается только одно из возможных алкоксисоединений; известны методы получения как *N*- [343], так и *O*-алкил- [343б, 344] производных. Пиридоны-4 напоминают 2-изомеры; они дают смеси продуктов, но с заметным перевесом алкилирования по азоту [199б, 345]. *N*-Гидроксипиридоны алкилируются в основном по гидроксигруппе [346]. Так же сложно протекает ацилирование гидроксипиридинов и пиридонов: прямое бензоилирование всех трех гидроксипиридинов дает *O*-бензоильные производные [347], тогда как при ацетилировании



пиридона-2 получены или *N*-, или *O*-ацетилпроизводные [348]. 3-Гидроксипиридин дает 3-ацетоксипиридин [349].

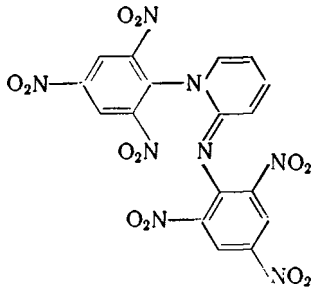
Из пиридона-4 получено *N*-ацетильное соединение [347], из *N*-гидроксипиридона-2 — *N*-ацетоксипиридон-2 [350]. Известны также *N*- и *O*-арилсульфонилпроизводные пиридона-2 [351].

Меркаптопиридины и пиридинтионы алкилируются [352] и ацилируются [353] почти всегда по атому серы; единственным исключением (во всяком случае среди простых соединений) служит ацетилирование пиридинтиона-4 [354].

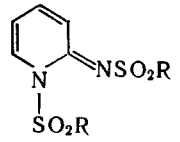
Аминопиридины алкилируются по тому или иному атому азота, в зависимости от условий реакции. Атом азота кольца более нуклеофилен (неподеленная пара другого атома азота входит в сопряженную систему), и поэтому алкилирование в отсутствие дополнительных оснований, как правило, происходит в это положение [355]. Однако в присутствии сильных оснований 2-амино- и 2-алкиламинопиридины алкилируются по экзоциклическому атому азота [355б, 356]. 2-Диметиламинопиридин метилируется аномально — по экзоциклическому азоту [358]; обычно так же происходит и вторичное замещение с образованием (диациламино)пиридинов [359]. Примечательное исключение — дипикрильное производное **(112)** [360] и дисульфонамидосоединения типа **(113)** [361].

Бифункциональные алкилирующие и/или ацилирующие агенты реагируют с аминопиридинами с образованием различных конденсированных гетероциклических систем, например **(114)—(116)** {соответственно по [362—364]; схема (172)}.

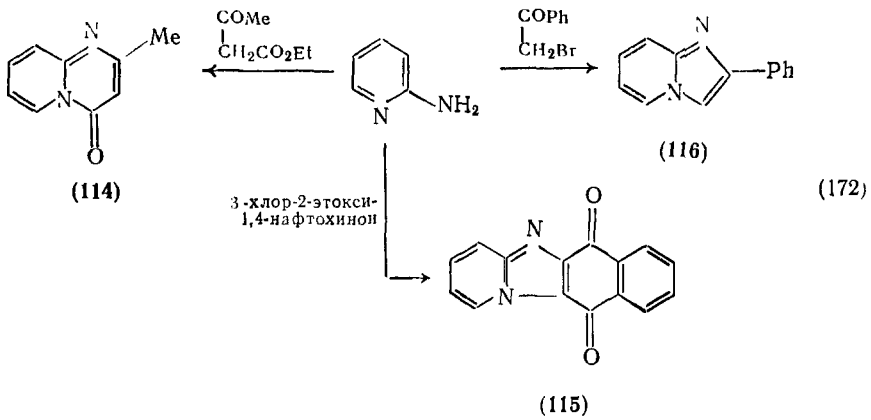
*N*-Алкилпиридоны-2 проявляют некоторые свойства сопряженных диенов: *N*-метилпиридон-2, например, содержит альтернирующие по длине углерод-углеродные связи — более короткие и более длинные [365]. Это соединение образует аддукты Дильса-Альдера с малеиновым ангидридом и дегидробензолом [366], соответственно **(117)** и **(118)**. Цвиттерион *N*-алкил- (или -арил-)-3-оксидопиридиния вступает во многие реакции диполярного циклоприсоединения [367], например по схемам (173), (174).



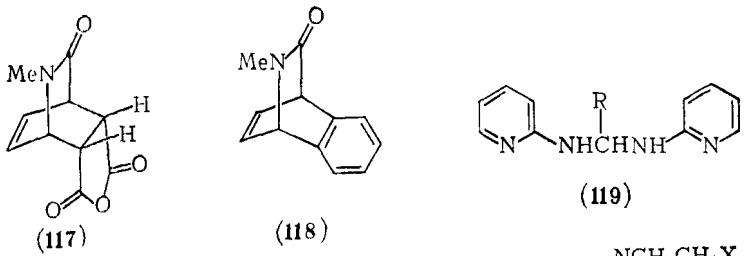
**(112)**

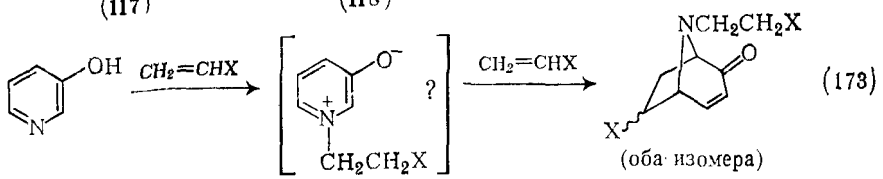


**(113)**

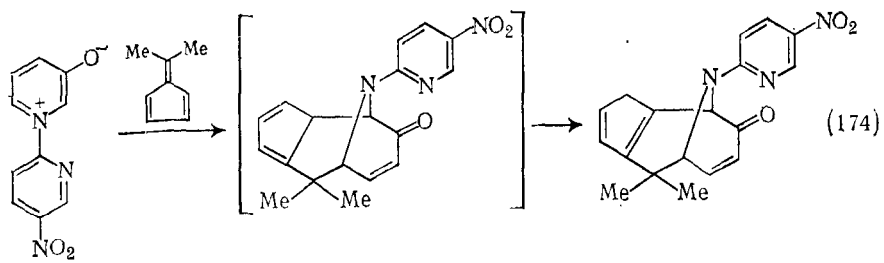



(172)




(173)




(174)

### 16.1.7.4. Реакции конденсации

Аминопиридины обычным образом конденсируются с нитрозобензолом [368], но при реакции с альдегидами устойчивые основания Шиффа дают только 3-аминопиридины. 2-Аминопиридины образуют с альдегидами бис(пиридиламино)соединения вида (119) [369].



### 16.1.7.5. Окисление

Окисление аминопиридинов обсуждается в разд. 16.1.11. Окисление серусодержащих функциональных групп обычно протекает как и у соответствующих производных бензола [353].

## 16.1.8. АЛКИЛПИРИДИНЫ

### 16.1.8.1. Реакционная способность 2- и 4-метилпиридинов и родственных соединений

Метильная и метиленовая группы при С-2 и С-4 пиридинового ядра представляют потенциальные источники карбанионов. Анионы, образующиеся при депротонировании метилпиридинов, стабилизуются в результате делокализации {схема (175)}, особенно если гетероатом уже был положительно заряжен. 2- и 4-Метилпиридины, их четвертичные соли и *N*-оксиды конденсируются с карбонильными соединениями. Реакции с четвертичными солями и *N*-оксидами катализируют мягкие основания [370], а для конденсации самих метилпиридинов необходимы более эффективные катализаторы — ацетангидрид и хлорид цинка [371] {схема (176)} (по-видимому, они реагируют с гетероатомом, образуя пиридиниевые интермедиаты).

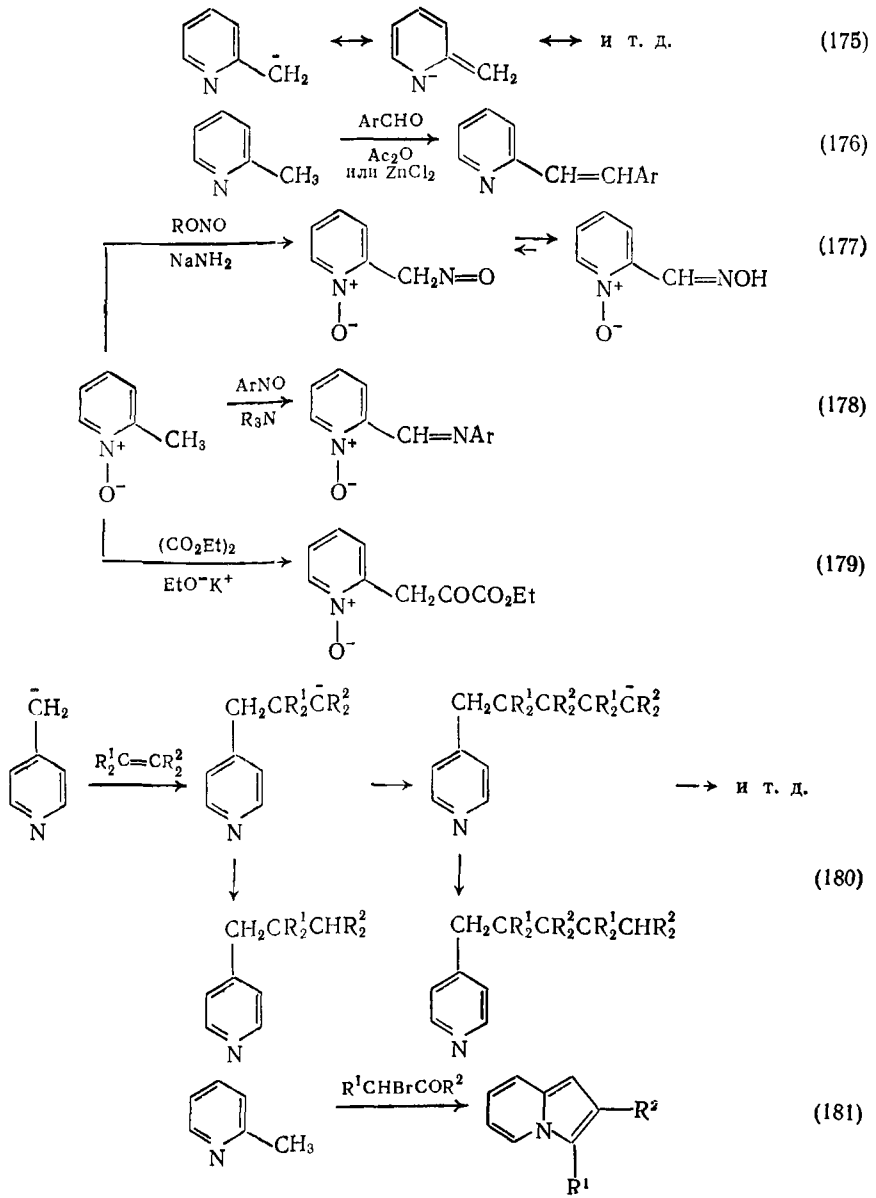
Подобно другим реакционноспособным метиленовым соединениям 2- и 4-метилпиридины, их четвертичные соли и *N*-оксиды дают при нитрозировании оксимы {схема (177)} [372]; соли и *N*-оксиды реагируют с ароматическими нитрозосоединениями, образуя азометины {схема (178)} [373]. *N*-Оксиды вступают также в конденсацию Клайзена {схема (179)} [372а], но сами метилпиридины реагируют, только если их кольцо активировано, например нитрогруппой [374б].

Депротонирование 2-метилпиридина литийорганическими реагентами дает пиридил-2-метиллитий [141, 375], весьма полезный нуклеофил типа реактива Гриньяра: с альдегидами и кетонами он дает спирты [141, 375], с диоксидом углерода — карбоновые кислоты [376] и т. д. Образование пиридил-4-метиллития из 4-метилпиридина и фениллития [375] осложнено фенилированием в положение 2 [150, 377].

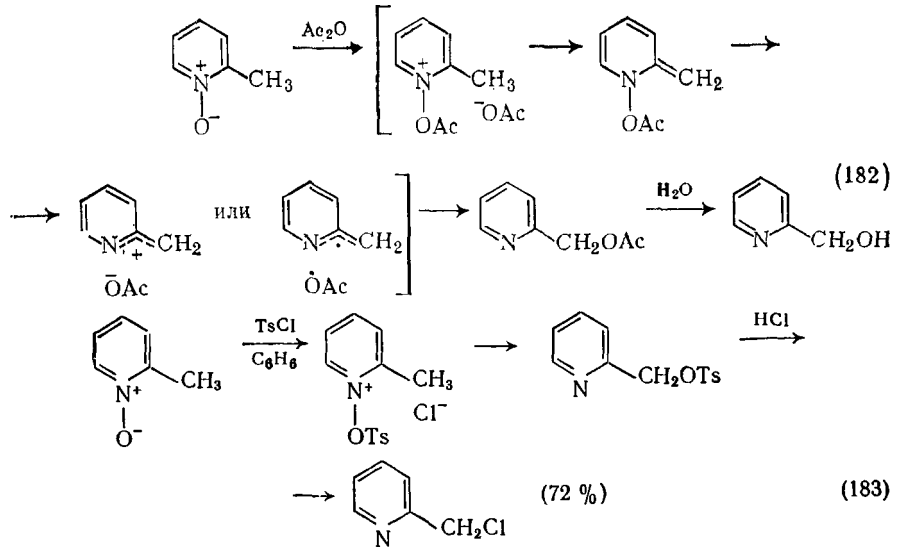
Для дальнейшего алкилирования пиридилалкиланионов можно воспользоваться реакцией литийпроизводных с алкилгалогенидами [377, 378] или (что несколько неожиданно) присоединением натрийпроизводных метилпиридинов к алкенам [397] {схема (180)}.

2-Алкилпиридины применяют как исходные соединения в синтезе бициклических систем с мостиковым атомом азота: с α-галогенкарбонильными соединениями, например, они реагируют, образуя индолизины {схема (181)} [380]. Циклизация проходит стадию соли *N*-ацилметиленпиридиния с последующей конденсацией карбонильной и метильной групп. Взаимодействие *N*-заместителя

с метильной группой наблюдалось и при реакции *N*-оксида 2-метилпиридина с ацетангидридом {схема (182)} [381] и *п*-толуолсульфохлоридом {схема (183) [382]. Реакция с ацетангидридом изучена подробно; найдены доказательства как радикального, так и ионного механизма. Аналогично реагирует с ацетангидридом






*N*-оксид 4-метилпиридина; в этом случае возможна внутри- и межмолекулярная миграция ацетоксигруппы [381].

Окисление алкилпиридинов рассмотрено в разд. 16.1.12.

### 16.1.8.2. Алкенилпиридины

Алкенилпиридины получают обычными приемами синтеза олефинов. Винилпиридины, например, гладко образуются при дегидратации пиридилэтанолов.

### 16.1.8.3. Несистематические названия

Метилпиридины часто называют пиколинами, диметилпиридины — лутидинами, триметилпиридины — коллидинами (так же называют и метилэтилпиридины).

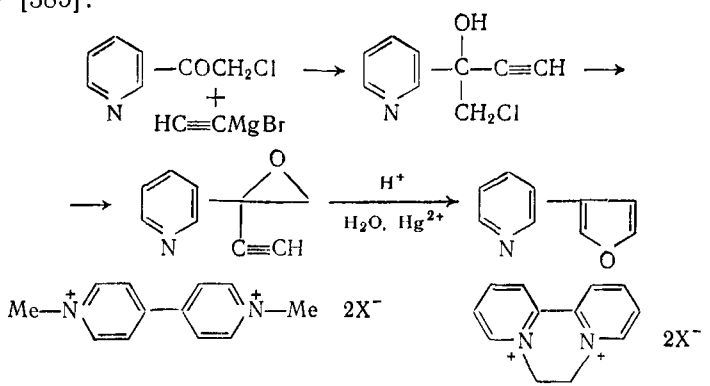
## 16.1.9. АРИЛПИРИДИНЫ И БИПИРИДИЛЫ

Арилирование пиридинов свободными радикалами дает смесь 2-, 3- и 4-арилпиридинов, как правило, с преобладанием 2-замещенного (см. разд. 16.1.3.3). Чтобы определить соотношение изомеров, достаточно анализировать эти смеси спектроскопически или методом газо-жидкостной хроматографии, не выделяя отдельные продукты. Разделение изомеров в препаративных масштабах представляет сложную и утомительную процедуру.

2-Арилпиридины лучше всего получать из соответствующих литийарилов и пиридина (см. с. 40), а 4-арилпиридины — одним из методов замыкания цикла (см. разд. 16.1.13.1), применяя в

качестве исходных арилзамещенные (например, синтезом Ганча с бензальдегидом). Общих методов синтеза 3-арилпиридинов очень мало; для получения 3-фенилпиридина удобна реакция 3-аминопиридина с амилнитритом в бензоле [383].

Тиенилпиридины синтезируют аналогичными методами [384], фурилпиридины можно получить, замыкая боковую цепочку соответствующего замещенного пиридина в фурановый цикл {схема (184)} [385].




(184)

**(120)** X = Hal, $MeSO_4^-$ **(121)** X = Hal

Естественно, что электрофильное замещение фенилпиридинов происходит только в фенильное кольцо [386]. При нитровании образуется смесь нитропроизводных с соотношением (*о*- : *м*- : *п*-) в случае 2-фенилпиридина 9 : 39 : 52, в случае 4-фенилпиридина 20 : 33 : 47, для *N*-оксида 2-фенилпиридина <3 : >80 : 17, для *N*-оксида 4-фенилпиридина 16 : 67 : 17.

Симметричные бипиридилы получают, как правило, сочетанием простых пиридинов. 2,2′-Бипиридил, например, получен из пиридина с никелем Ренея [387], 3,3′- и 4,4′-бипиридилы образуются при окислении [290] продукта реакции пиридина с натрием (см. с. 68). Несимметричные изомеры, 2,4′- и 3,4′-бипиридилы получены синтезом Ганча (см. с. 93) из пиридин-2- и -3-карбальдегидов [388]; 2,3′-бипиридил является главным продуктом реакции пиридил-3-диазонийхлорида с пиридином по Гомбергу [389]. Растущий интерес к химии бипиридила в значительной степени сосредоточен на гербицидах параквате **(120)** и диквате **(121)**, современная патентная литература содержит много данных о получении этих и близких им соединений [15д].

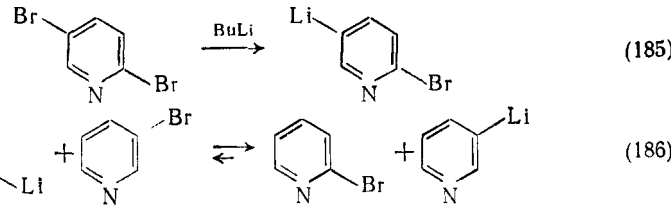
### 16.1.10. ГАЛОГЕНПИРИДИНЫ

Некоторые из доступных методов получения галогенпиридинов применяются и в синтезе галогенбензолов, например электрофильное галогенирование (см. с. 31), замещение диазогруппы по Зандмейеру или сходные процессы (см. с. 51) [390]. 3-Галогенпиридины получены из пирролов и дигалокарбенов (см. с. 100), 3-бромпиридины — меркурированием пиридинов с последующим бромированием (см. с. 34). 2- и 4-Галогенпиридины образуются в различных процессах нуклеофильного замещения, особенно с участием 2- и 4-нитропиридинов (см. с. 50), пиридонов-2 и -4 (см. с. 52).

Наиболее важными реакциями галогенпиридинов являются нуклеофильное замещение и элиминирование с образованием дегидропиридинов; оба вида превращений обсуждались в разд. 16.1.3.2 и 16.1.5 соответственно.

Галогенпиридины при прямом взаимодействии с магнием с трудом образуют реагенты Гриньяра. Пиридилмагнийгалогениды [391] и пиридиллитиевые соединения (см. с. 68) получают взаимодействием галогенпиридинов с алкилмагнийгалогенидами или литийалкилами. Обмен галоген-литий в ди- и полигалогенпиридинах легче всего происходит в положениях 3 и 5 [392] {схемы (185), (186)}.

(Галогеналкил)пиридины получают обычными путями: прямым галогенированием алкилпиридинов, реакцией пиридиновых спиртов с галогеноводородами, присоединением галогеноводородов к алкенилпиридинам и т. д. 2- и 4-Хлорметилпиридины образуются при действии *п*-толуолсульфохлорида на *N*-оксиды 2- и 4-метилпиридинов {см. схему (183)}; трифторметилпиридины получены из пиридинкарбоновых кислот и тетрафторида серы [393].




(185)

(186)

### 16.1.11. ПИРИДИНЫ С ДРУГИМИ АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

#### 16.1.11.1. Нитропиридины

Прямое нитрование пиридинов с препаративной целью успешно проходит только в случае пиридинов с пространственно затрудненным гетероатомом или активированных донорными заместителями в кольце. Самый простой путь к 4-нитропиридинам представляет нитрование *N*-оксидов пиридинов с последующим восстановлением. Нитропиридины получают также окислением аминопиридинов сильными пероксикислотами [113, 219б, 221б, 394], например кислотой Каро или трифторперуксусной кислотой; в последнем случае образуются *N*-оксиды нитропиридинов. Этот обычный путь синтеза 2-нитропиридинов часто применяют и для получения 3-нитроизомеров.

Реакции нуклеофильного замещения производных 2- и 4- нитропиридина см. на с. 50. Восстановление нитропиридинов описано ниже.

### 16.1.11.2. Нитрозопиридины

Прямое нитрозирование пиридинов, содержащих два электронодонорных заместителя, представляет самый общий путь к их нитрозопроизводным. О простейших представителях этой группы известно очень немного: несколько таких соединений получены при окислении гидроксиламинопиридинов [91а, 395], которые, в свою очередь, синтезированы восстановлением нитропиридинов.

### 16.1.11.3. Азопиридины

Симметричные азопиридины получают восстановлением нитропиридинов, например станнитом или арсенитом натрия [396], или гидроксидом натрия в воде [218], а также при окислении аминопиридинов гипохлоритом [368, 369а]. Несимметричные азопиридины образуются в реакциях диазосочетания (соли пиридиндиазония и активированные ароматические соединения или соли арилдиазониев и активированные пиридины) и при конденсации аминопиридинов с ароматическими нитрозосоединениями.

### 16.1.11.4. Гидразино- и азидопиридины

Гидразинопиридины получены при восстановлении нитраминопиридинов [99в] и солей пиридилдиазония [397] или (в случае 2- и 4-изомеров) реакцией галогенпиридинов с гидразином (см. с. 47). При действии азотистой кислоты гидразинопиридины превращаются в азидопиридины; 2- и 4-азидопиридины можно также получить реакциями нуклеофильного замещения с азидионом [398]. Сам 2-азидопиридин таутомерен с тетразоло[1,5-а]пиридином (**108**), который и преобладает в равновесной смеси [399], однако *N*-оксид 2-азидопиридина не существует в таутомерной форме [334, 336].

## 16.1.12. ПИРИДИНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ОКИСЛЕННЫЕ УГЛЕРОДНЫЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ

В алкилпиридинах (см. разд. 16.1.8) углеродные заместители в кольце находятся на низшем уровне окисления. Теоретически возможно последовательное окисление алкильной группы до каждого из трех высших уровней, т. е. окисление алкилпиридинов до пиридиналканолов, пиридинкарбоксальдегидов или пиридилкетонов и в производные пиридинкарбоновых кислот. Практически, однако, как и с алкилбензолами, зачастую трудно остановить окисление на промежуточной стадии. Как правило, легче удается

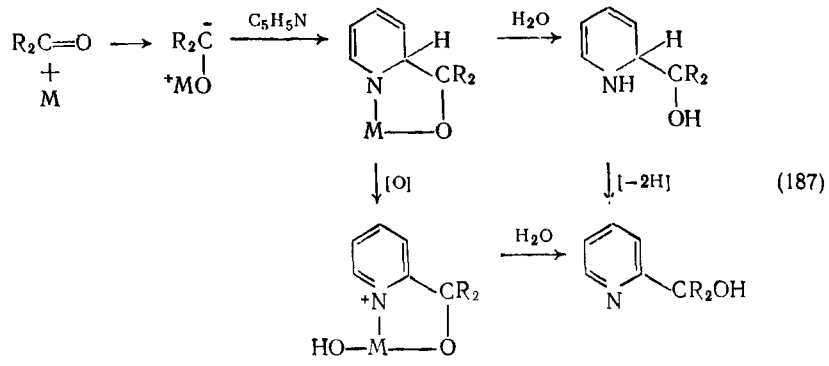


полное окисление в карбоновую кислоту или кетон; эти продукты реакции можно потом восстановить до желаемого уровня окисления.

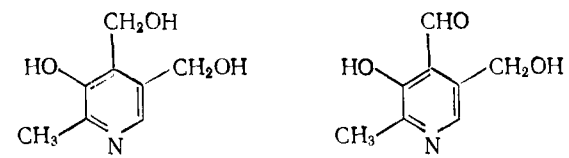
### 16.1.12.1 Пиридилалканолы

Пиридилалканолы получают восстановлением соответствующих альдегидов, кетонов или сложных эфиров или действием на них реагентов Гриньяра или литийорганических соединений. Они образуются также при реакции пиридиллитиевых [194] или пиридилалкиллитиевых соединений (см. с. 83) с карбонильными производными, при декарбоксилировании пиридинкарбоновых-2 кислот в присутствии альдегидов (см. с. 26) и при реакции Эммерта [400], когда кетон прибавляют к пиридину в присутствии металла (обычно амальгамы магния или алюминия) {схема (187)}. Кроме того, пиридилалканолы получают гидролизом соответствующих галогенсоединений {см. схему (183)} или сложных эфиров {схема (182)}.

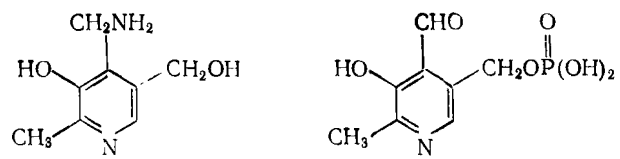
К числу наиболее важных производных пиридилметанола относятся витамин $B_6$ или пиридоксиновая группа витаминов [401]: пиридоксол (**122**), пиридоксаль (**123**) и пиридоксамин




(187)




(122) (123)




(124) кофермент кодекарбоксилазы

(124), а также соответствующий кофермент кодекарбоксилазы, т. е. пиридоксаль-5-фосфат. Синтезу этих соединений было уделено большое внимание (см. с. 93 сл., 101 сл.).

### 16.1.12.2. Пиридинкарбоксальдегиды

Многие из методов синтеза бензальдегидов применимы и для получения пиридинкарбоксальдегидов, но, по личному опыту автора, некоторые из них ненадежны. Что касается методов окисления, то в лабораторных масштабах успешнее всего удается озонолиз алкенилпиридинов [402], окисление 2- и 4-метилпиридинов галогенами и диметилсульфоксидом [403а] или диоксидом селена [403в], конденсация 2-метилпиридина с нитрозосоединениями (см. с. 83) и реакция *N*-оксида 2-ацетоксиметилпиридина с ацетангидридом [404] {ср. схему (182)}. Восстановление производных карбоновых кислот комплексными гидридами металлов может дать хорошие выходы пиридинкарбоксальдегидов; в таких реакциях удобно исходить из сложных эфиров [405], галогенангидридов [406] и нитрилов карбоновых кислот [407].

Реакции пиридинкарбоксальдегидов в основном похожи на реакции бензальдегидов.

### 16.1.12.3. Пиридилкетоны

Пиридилкетоны и по способам их получения, и по реакциям напоминают соответствующие фенилкетоны. Стандартные пути синтеза этих соединений — действие реагентов Гриньяра на цианопиридины [391, 408], ацилирование пиридил- (или пиридилалкил)литиевых производных (см. с. 41, 83) [377, 409] и конденсация Клайзена с пиридинкарбоксилатами [410]. Удобен также метод получения арилпиридилкетонов ацилированием хлорангидридами пиридинкарбоновых кислот по Фриделю-Крафтсу [411].

### 16.1.12.4. Пиридинкарбоновые кислоты и их производные

Кислоты — конечные продукты окисления большинства пиридинов, содержащих углеродные заместители; пиридиндикарбоновые кислоты образуются при окислении конденсированных пиридинов типа хинолина и изохинолина. Судя по величине $pK_a$, эти кислоты существуют в основном в форме цвиттерионов [412], чем отчасти и объясняется легкость их термического декарбоксилирования (см. с. 26). Алкилирование анионов пиридинкарбоксилатов дает карбоксилаты *N*-алкилпиридиниев [413]; они этерифицируются спиртами в присутствии минеральных кислот или диазоалканами. Эфиры пиридинкарбоновых кислот можно получать из хлорангидридов, хотя они склонны к автокватернизации.



*Несистематическая номенклатура.* Пиридин-2-, -3- и -4-карбоновые кислоты часто называют соответственно пиколиновой, никотиновой и изоникотиновой кислотами.

### 16.1.12.5. Цианопиридины

Цианопиридины получают из производных пиридинкарбоновых кислот стандартными методами, например дегидратацией амидов [408а], обменом пиридинсульфонатов с цианид-ионом (см. с. 52), реакцией Зандмейера [397] или из солей *N*-алкоксипиридиния с цианид-ионом (см. с. 44). Свойства их в основном напоминают свойства арилцианидов.

## 16.1.13. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПИРИДИНОВ*

### 16.1.13.1. Получение из ациклических соединений

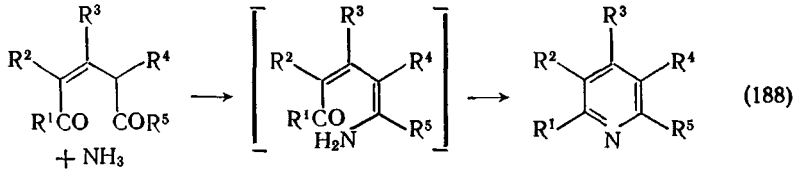
#### *(1) Аммиак или амины как источник гетероатома*

В принципе, простейший синтез пиридинов представляет реакция 1,5-дикарбонильных соединений, содержащих 2,3-ненасыщенность, с аммиаком {схема (188)}. Пентен-2-диаль (глутаконовый альдегид) и его натриевая соль при реакции с ацетатом аммония действительно циклизуются в пиридин [415], но как общий метод эта реакция ограниченно применима. Соответствующие насыщенные 1,5-дикарбонильные соединения циклизуются с аммиаком в дигидропиридины; дальнейшее окисление в пиридины можно провести различными методами [416]. Вместе с тем циклизация с гидроксиламином приводит прямо к пиридинам [417] {схема (189)}. По другим вариантам, реакцией соответствующих замещенных $C_5$-соединений с аммиаком или аминами можно получить пиридоны-2 и -4 и 2-аминопиридины {схемы (190)—(193), соответственно по [418—421]}.

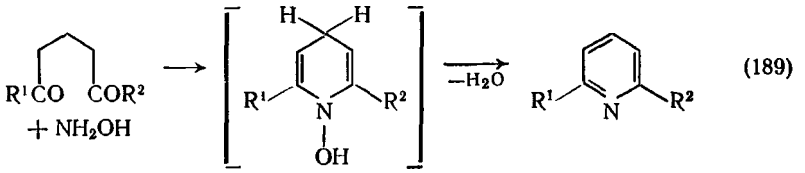
Обширная группа полезных синтезов пиридинов основана на образовании производного $C_5$ *in situ* в ходе одной или нескольких катализированных основаниями реакций конденсации. В качестве конденсирующих агентов применяют аммиак или амины, а в их присутствии цепочка из пяти углеродов спонтанно циклизуется в пиридин (или дигидропиридин).

Цепочка $C_5$ обычно конструируется из фрагментов $C_2$ и $C_3$ или одного $C_1$ и двух $C_2$-блоков. Большее значение имеет синтез $C_3 + C_2$, который в общем виде показан на схемах (194)—(199). Синтез $C_3 + C_2$ представлен двумя основными типами: один из них состоит в простой конденсации 1,3-дикарбонильных производных с реакционноспособным метиленовым соединением {схемы (194)—(196)}, а другой представляет присоединение

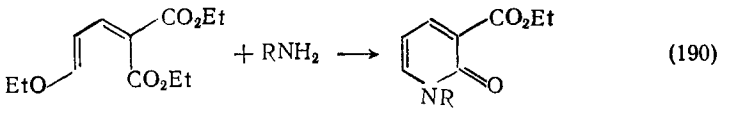
* Для более детального исследования см. [414].



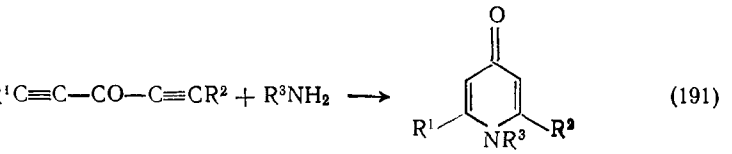
(188)



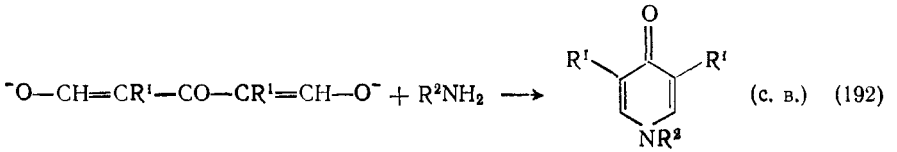
(189)



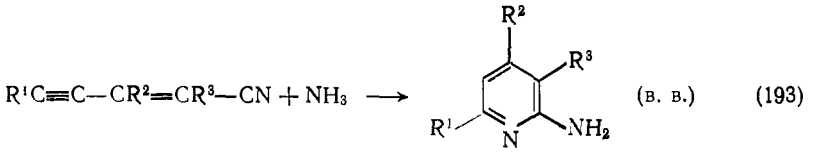
(190)



(191)



(с. в.) (192)



(в. в.) (193)

карбаниона к сопряженному карбонильному соединению по реакции Михаэля {схемы (197), (198)}. Трудно сказать, образуются ли в ходе синтеза свободные 1,5-дикарбонильные соединения: вполне возможно, что на начальной стадии один из компонентов дает с аммиаком енамин, который вступает в дальнейшую реакцию вместо исходного карбонильного производного {схемы (195), (196), (198)}.

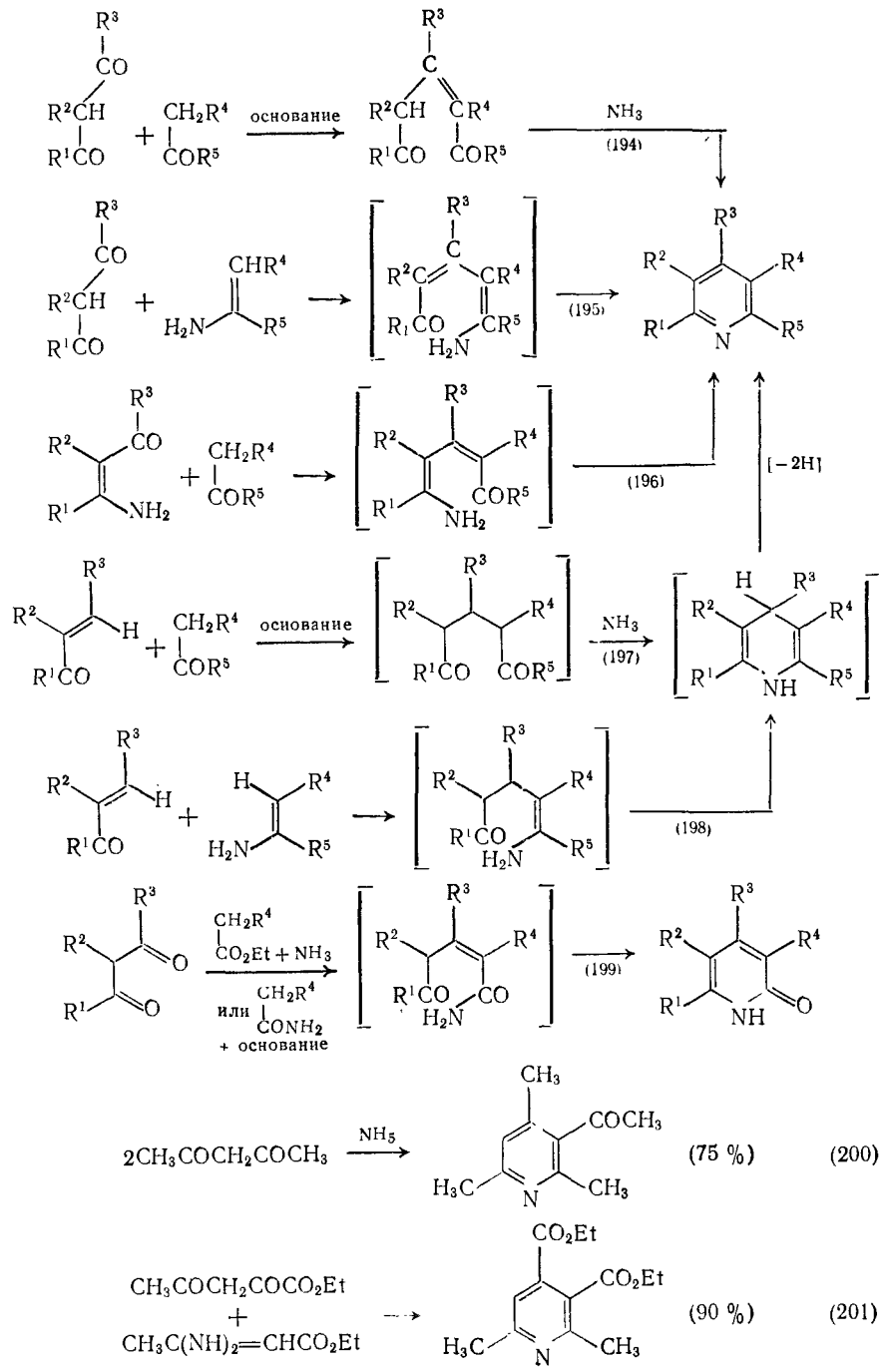
Очевидно, что этот общий метод имеет много вариантов. Первый из них представлен схемой (194); исходное дикарбонильное соединение может быть диальдегидом, кетоальдегидом или дикетоном. Метиленовая компонента обычно активирована двумя группами, и реакции этого типа, как правило, дают пиридины с электроноакцепторным заместителем ($R^4$) в положении 3. Из простых кетонов (в качестве $C_2$-фрагмента) пиридины редко получаются с хорошим выходом {исключение — самоконденсация ацетилацетона с аммиаком по схеме (200)} [422]. Типичные варианты этих реакций показаны на схемах (195), (196) и (199). Если же $C_2$-компонента представлена не кетоном, а енамином, то, как правило, выход пиридина возрастает, а побочные процессы подавляются {схема (201)} [423]. Особенно выгодно вводить енамин вместо диальдегида в компоненте $C_3$ {схема (202)} [424]. В синтезе по схеме (199) чаще всего $R^4 = CN$ (синтез Гуареши-Торпа): дикарбонильное соединение конденсируют с этиловым эфиром цианоуксусной кислоты и аммиаком или с цианацетамидом в присутствии основания (например, алкоголята или амина) и получают пиридон-2 {схемы (203) [425] и (204) [426]}.

Второй тип реакций образования пиридиновых колец представлен схемой (197). В этих конденсациях компонента $C_3$ может быть альдегидом, кетоном, сложным эфиром или амидом, а непредельная связь — этиленовой или ацетиленовой. Двойное активирование $C_2$-компоненты не обязательно {см. схему (205)} [427], хотя дважды активированная $CH_2$-группа реагирует в более мягких условиях и, как правило, с лучшими выходами. Обычные продукты таких реакций — дигидропиридины, но иногда может наблюдаться спонтанное дегидрирование. Пиридины непосредственно образуются из ацетиленовых соединений {схема (206)} [428] и в реакции (207), где показан пример использования основания Манниха для защиты лабильного енона и применения транзитной пиридиниевой группировки [429].

Из всех описанных в литературе $2C_2 + C_1$-синтезов самый известный (и чаще всего применяемый в лабораториях) это синтез Ганча {схема (208)} [430] — конденсация альдегида с 2 моль метиленкетона и аммиаком с последующим окислением полученного дигидропиридина (например, азотной кислотой) в пиридин. 4-Углеродный атом вносится в пиридиновое кольцо альдегидом, заместители расположены симметрично.

В промышленных масштабах, однако, чаще применяют самоконденсацию простых альдегидов и кетонов с аммиаком, которая приводит к различных простым производным пиридина. Сложность этих превращений схематически показана на схемах (209) — (212) на примере ацетальдегида, из которого образуется смесь, состоящая главным образом из 2- и 4-метилпиридинов, 2-метил-5-этил- и 4-метил-3-этилпиридинов, причем соотношение этих продуктов зависит от условий реакции [431].

Такие самоконденсации, возможно, идут через начальную стадию уплотнения двух молекул ацетальдегида в кротоновый альдегид (бутен-2-аль), поскольку те же четыре продукта получаются непосредственно при реакции кротонового альдегида с аммиаком [432]. Схемы (213) и (214) поясняют образование продуктов $C_8$; ретроальдольное расщепление интермедиатов (**125**) и (**126**) может привести к 2- и 4-метилпиридинам {схемы (213) — (215)}.




$$2CH_3COCH_2COCH_3 \xrightarrow{NH_3} \text{(75 \%)} \quad (200)$$

$$CH_3COCH_2COCO_2Et + CH_3C(NH)_2{=}CHCO_2Et \longrightarrow \text{(90 \%)} \quad (201)$$



$$H_2NCH{=}CR^1{-}CHO + R^2CH_2COR^3 \longrightarrow \text{(с. в. — в. в.)} \quad (202)$$

$$CH_3COCH_2CO_2Et + NCCH_2CO_2Et \xrightarrow{NH_3} \text{(в. в.)} \quad (203)$$

$$CH_3COCH_2COCH_2OEt + H_2NCOCH_2CN \xrightarrow[\text{(81 \%)}]{C_5H_{11}N} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \left[\xrightarrow{\text{3 стадии}} \xrightarrow{\text{4 стадии}}\right] \quad (204)$$

пиридоксол **(122)**

$$PhCH{=}CHCOPh + PhCOCH_3 \xrightarrow[NH_4^+\ OAc^-,\ \text{нагрев.}]{NH_3} \text{(н. в. — с. в.)} \quad (205)$$

$$HC{\equiv}CCOR^1 + R^2CH{=}CR^3NH_2 \xrightarrow{\text{нагрев.}} \text{(в. в.)} \quad (206)$$

$$PhCOCH_2CH_2NMe_2 \ [\longrightarrow PhCOCH{=}CH_2] + H_2NCOCH_2\overset{+}{N}\!\!\bigcirc\ X^- \longrightarrow$$

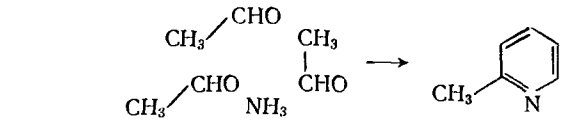
$$\longrightarrow \text{(с. в.)} \quad (207)$$

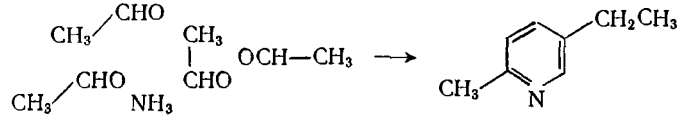
$$R^1CHO + 2R^2COCH_2COR^3 \xrightarrow{NH_3} \longrightarrow$$

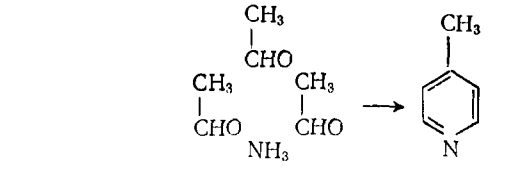
$$\longrightarrow \xrightarrow{[-2H]} \text{(с. в. — в. в.)} \quad (208)$$

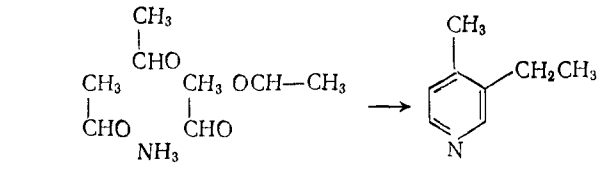
Незамещенный пиридин получают при конденсации двух молекул ацетальдегида с молекулой формальдегида и аммиака [433]; из одной молекулы кротонового альдегида, молекулы формальдегида и молекулы аммиака [434]; из молекулы акролеина (пропеналь), молекулы ацетальдегида и молекулы аммиака [435]. Естественно, что в этих реакциях образуются смеси продуктов, но при строгом соблюдении условий в каждом случае можно добиться хороших выходов пиридина.

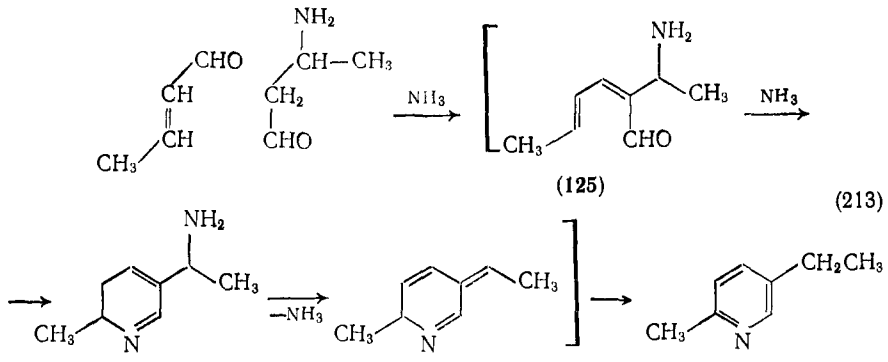
Используют и «смешанные» конденсации альдегидов с кетонами и аммиаком. Так, конденсация мезитилоксида (4-метилпентен-3-она-2) с формальдегидом и аммиаком дает 2,4-диметилпиридин [436] {схема (216)}. Однако при самоконденсации одних кетонов в присутствии аммиака пиридины образуются обычно с плохим выходом. В лабораторных условиях, по-видимому, удобен


(209)


(210)

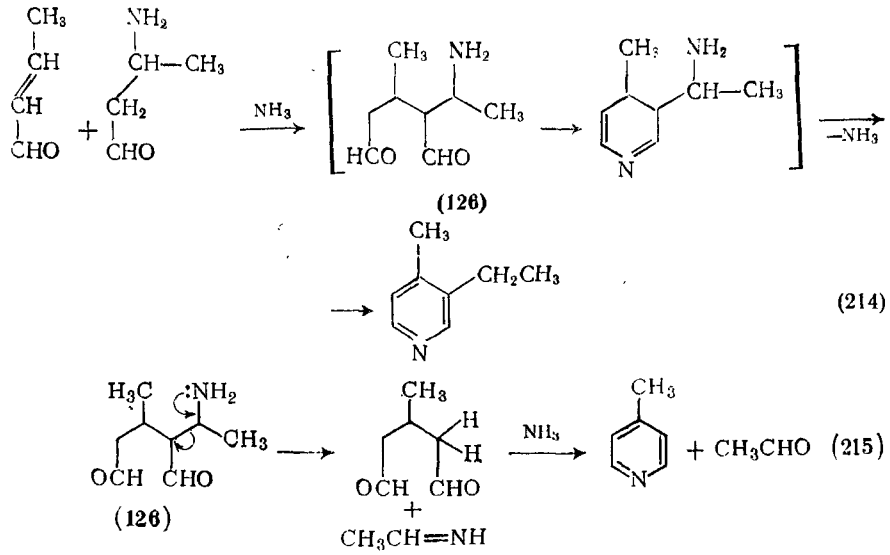

(211)


(212)


(125)

(213)




(126)

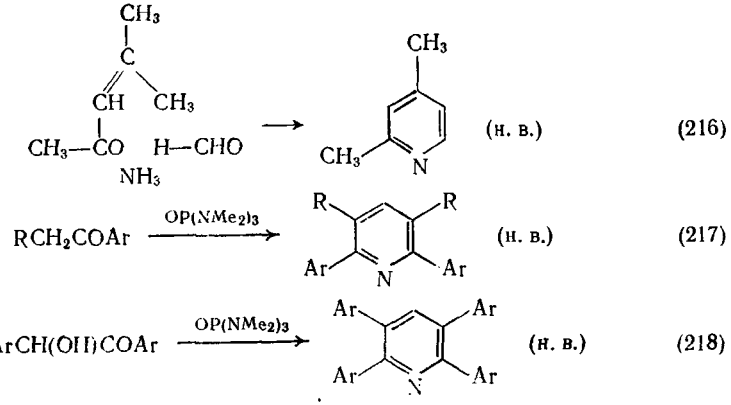
(214)


(126)

(215)

синтез пиридинов из алкилфенилкетонов (или бензоинов) с гексаметилфосфотриамидом [437] {схемы (217), (218)}.

Во всех реакциях с участием ацетальдегида и аммиака промежуточно может получиться $CH_3CH{=}NH$. Этот имин формально отвечает продукту присоединения аммиака к ацетилену, и


(н. в.) (216)

(н. в.) (217)

(н. в.) (218)

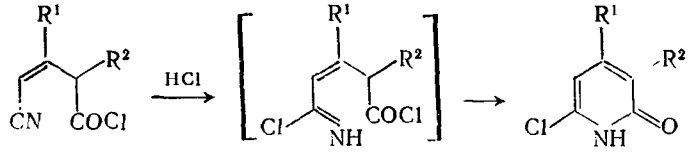
действительно, при высокой температуре в присутствии подходящего катализатора эти соединения конденсируются в пиридин [438].

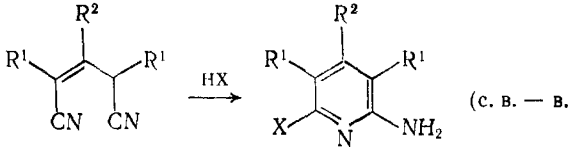
### *(2) Цианогруппа как источник гетероатома*

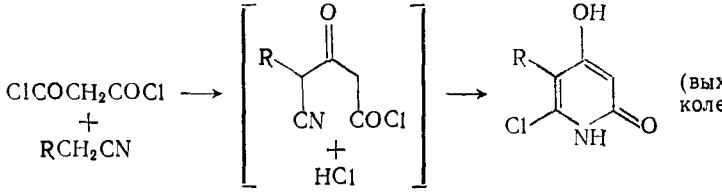
Эта группа синтезов пиридинов распадается на две четкие категории. Первая из них напоминает реакции, уже описанные выше: цепочка из пяти атомов углерода, замещенная CN-группой

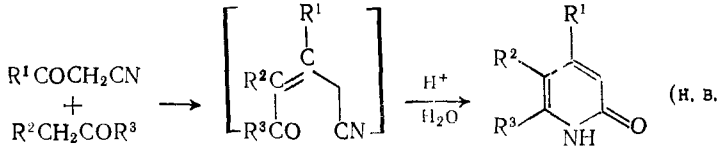
у атома С-1, дает при обработке кислотой HX имин или енамин, и он далее циклизуется при атаке карбонила или другой группы CN, находящихся при С-5. Как и в предыдущем разделе, соединения $C_5$ берут в готовом виде {схемы (219) [439] и (220) [440]} или получают *in situ*, обычно по типу конденсации $C_3 + C_2$ {схемы (221)—(223), соответственно по [441—443]}. Малононитрил тримеризуется в производное пиридина под действием аммиака или амина {схема (224)} [444] и может также участвовать в синтезе Ганча с альдегидами в присутствии алкоголятов {схема (225)} [445].

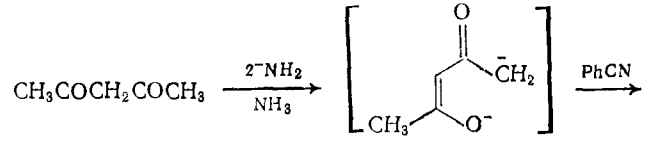
Второй тип циклизации, при которой гетероатом вносится CN-группой, представляют процессы циклоприсоединения. Старый способ получения пиридинов пропусканием смеси ацетилена с HCN через раскаленную докрасна трубку превратился после введения комплексных кобальтовых катализаторов в удобный препаративный метод {схема (226)} [447]; реакция Дильса-Альдера между сопряженными диенами и высокоэлектрофильными нитрилами $RSO_2CN$ {схема (227)} с успехом применяется в лабораторной практике [448].



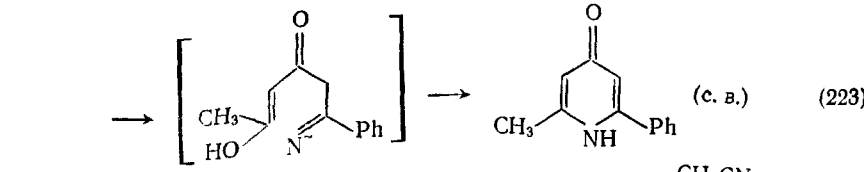



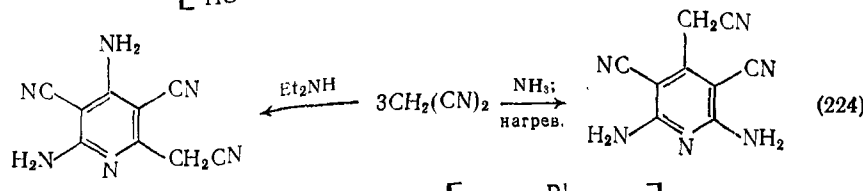



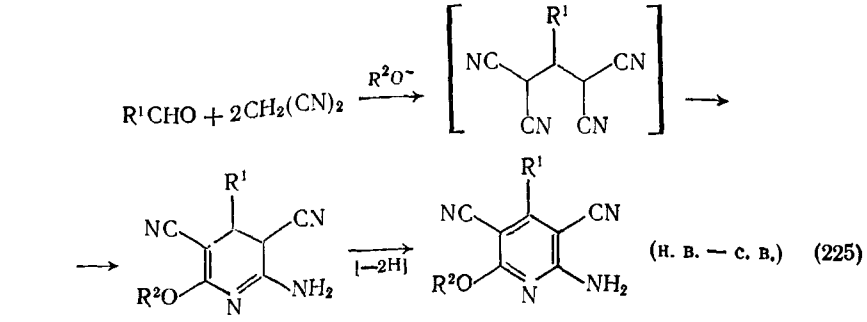



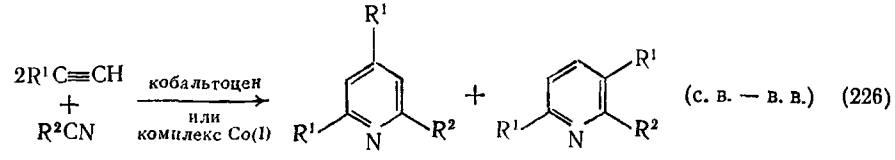



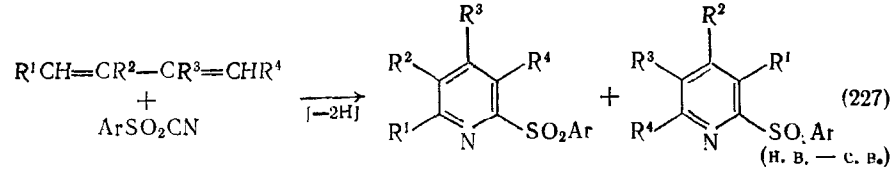


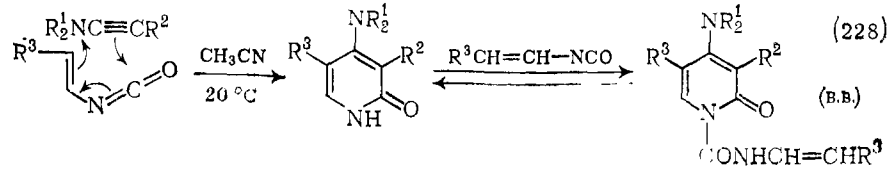



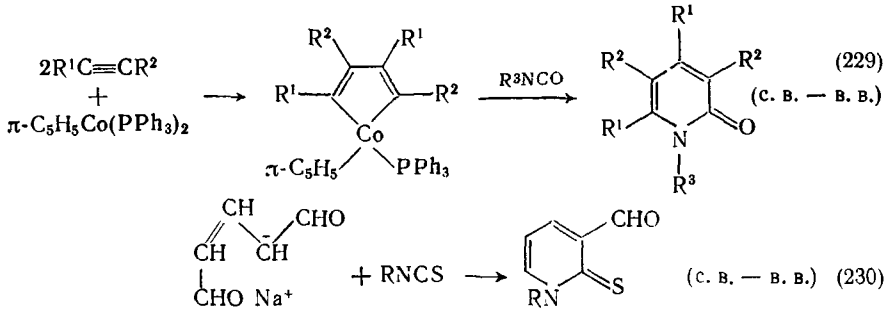




### *(3) Изоцианатная и изотиоцианатная группы как источник гетероатома*

В настоящее время известно немного примеров циклизации такого типа, например по схемам (228)—(230) {соответственно по (449—451)}.






### 16.1.13.2. Получение из других гетероциклических систем

Как и в предыдущем разделе, синтезы пиридинов из других гетероциклов подразделяются на две группы. Первая исходит из соединений с готовой цепочкой $C_5$; они образуют пиридины в результате разрыва своего кольца и рециклизации в другом направлении. Вторая группа синтезов объединяет реакции циклоприсоединения с образованием бициклических интермедиатов, распад которых (часто спонтанный) приводит к пиридиновым производным.

#### *(1) Раскрытие кольца и рециклизация*

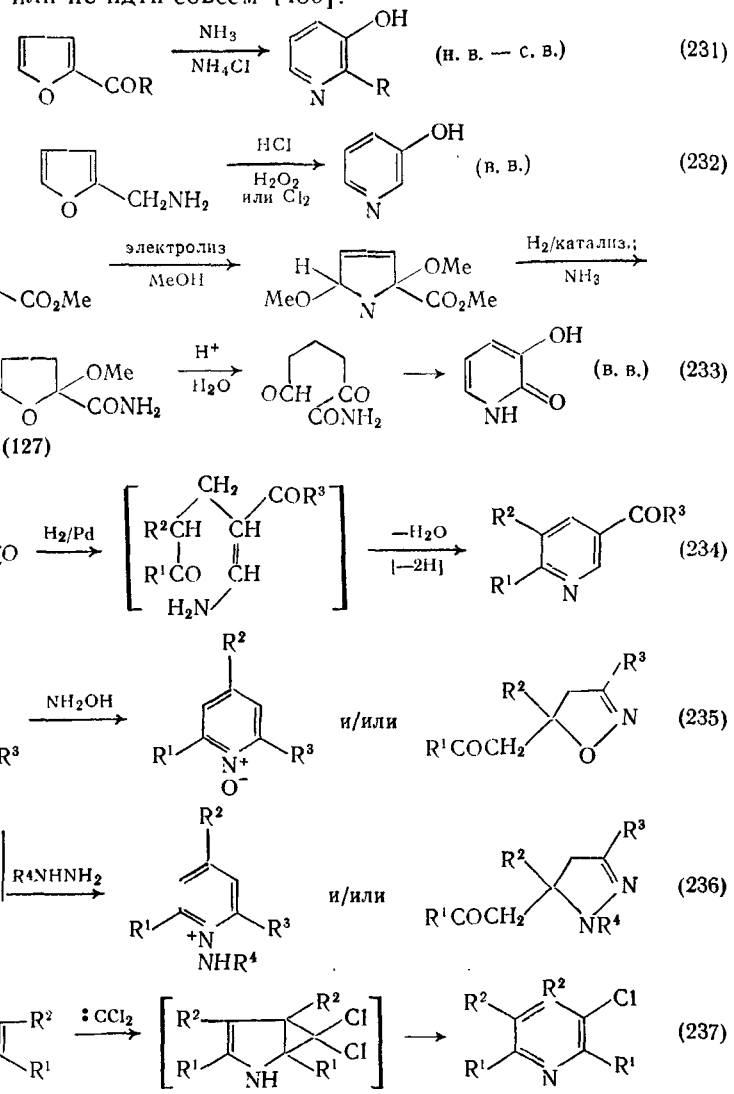
*(а) Синтезы из фуранов.* В данном типе синтезов углеродный скелет пиридинового ядра составляют четыре атома С, входящие в кольцо фурана, и α-С-атом его 2-заместителя. Так, 2-ацилфураны дают с солями аммония при достаточно высоких температурах 3-гидроксипиридины {схема (231)} [452]; сходным образом реагируют 2-аминометилфураны при обработке кислотой и окислителем {схема (232)} [453а]. Соответствующие *N*-замещенные реагенты в таких случаях обычно дают соли 3-гидроксипиридиния [453б] (исключения см. [454]). Другой важный синтез пиридиновых соединений из фуранов представлен схемой (233): расщепление кольца циклического ацеталя (**127**), катализируемое кислотами, приводит к 3-гидроксипиридонам-2 [453в].

*(б) Синтез из изоксазолов.* Несколько синтезов пиридина связаны с расщеплением кольца замещенных изоксазолов при каталитическом гидрировании {например, по схеме (234)} [455].

*(в) Синтезы из солей пирилия и пиронов.* Весьма удобный метод синтеза 2,4,6-тризамещенных пиридиновых производных представляет реакция солей пирилия с аммиаком [456]; для получения других производных этот способ применяют редко из-за малой доступности исходных соединений. Реакции солей пирилия с гидроксиламином и гидразином могут приводить к *N*-оксидам и солям N-аминопиридиниев, но здесь возможны и другие типы рециклизации {схемы (235), (236)} [32б, 457].



Пироны-2 и -4 при действии аммиака и аминов [458] превращаются в пиридоны, обычно с хорошими выходами, хотя в некоторых случаях рециклизация может проходить по нескольким направлениям или не идти совсем [459].

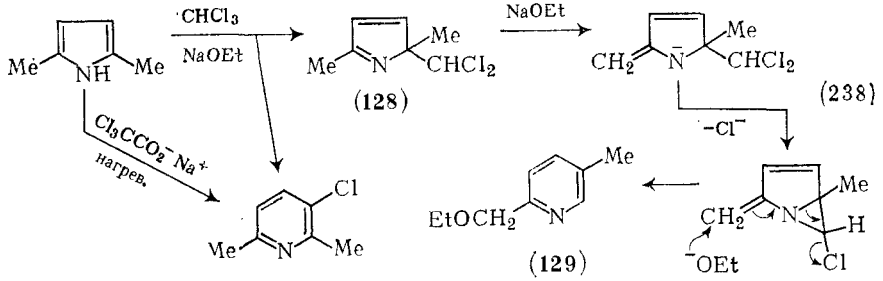


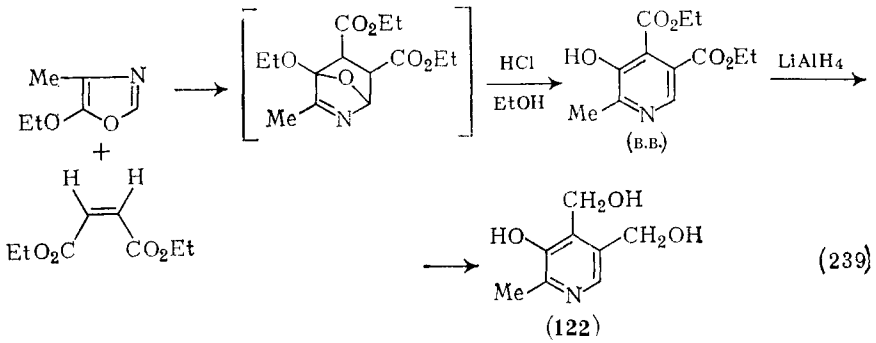

#### *(2) Процессы циклоприсоединения*

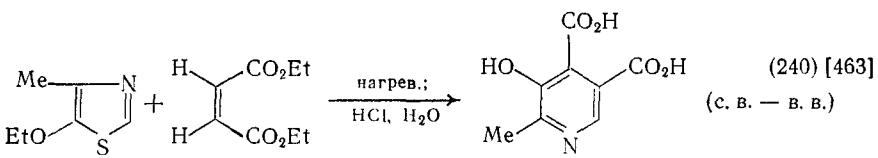
Самым известным из них (хотя и не самым употребимым) является реакция пирролов с дихлоркарбеном, которая дает 3-хлорпиридины {схема (237)} [460]. Выход образующихся

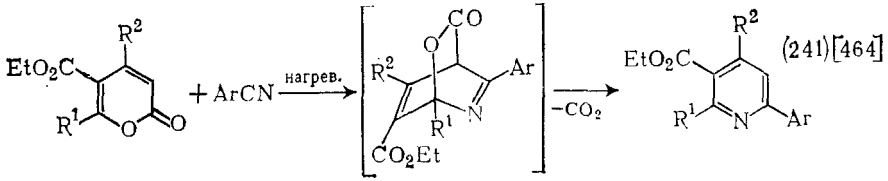
3-хлорпиридинов зависит главным образом от источника карбена [460 б, в]; в заметных количествах могут получаться и побочные продукты {например (128) и (129) по схеме (238)}.

Бóльшая часть реакций циклоприсоединения с образованием пиридинов относится к типу реакций Дильса-Альдера {схемы (239)—(246)}; наиболее исследована из них диеновая конденсация оксазолов [461]. Реакции этого типа, по-видимому, представляют простейший синтетический путь к витаминам группы пиридоксина {схема (239)} [462]. Другие примеры из этой серии — относительно новые, еще недостаточно исследованные реакции; синтез пиридинов из производных пиридазина имеет част-

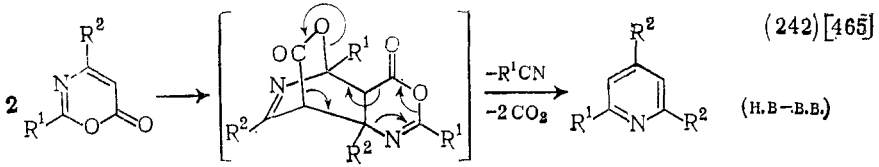


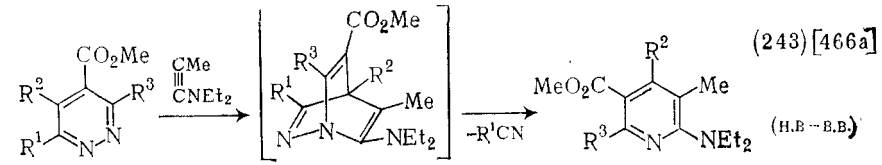



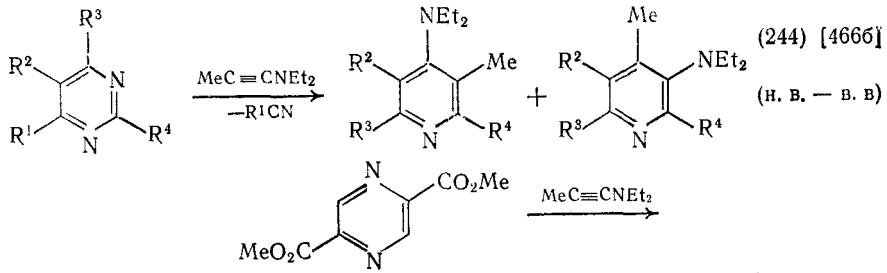



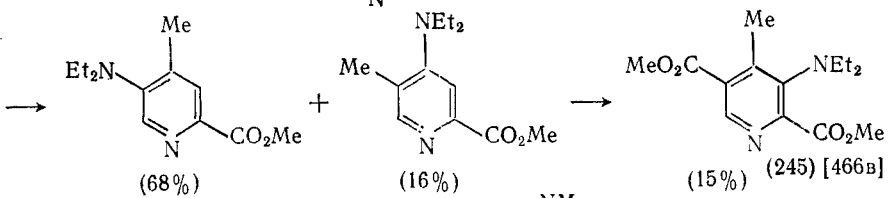



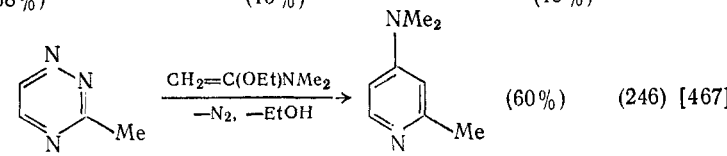


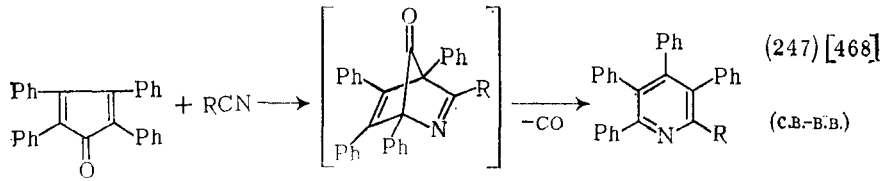



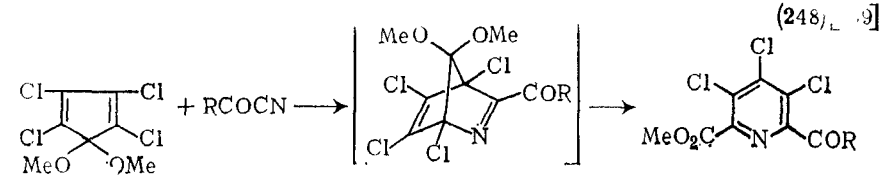



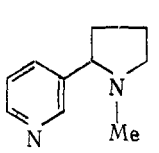



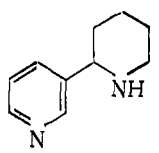
ный характер {схема (243)}. Примечательно, что пиридины образуются и при реакции некоторых карбоциклических соединений с нитрилами; например по схемам (247) [468] и (248) [469].

### 16.1.14. ПРИРОДНЫЕ ПРОДУКТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПИРИДИНОВОЕ КОЛЬЦО

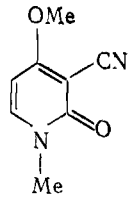
Кроме NAD (см. с. 65), родственных ему нуклеотидов и витаминов группы $B_6$ (пиридоксины) пиридиновый цикл встречается в природе в некоторых алкалоидах. Наиболее известны из них алкалоиды табака, такие как никотин (**130**) и анабазин (**131**); среди других простых пиридиновых алкалоидов отметим рицинин (**132**) и тригонеллин (**133**).



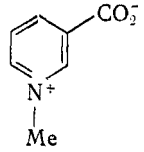

(**130**)




(**131**)




(**132**)




(**133**)

### *Литература*


1. *T. Anderson,* Trans. Roy. Soc. Edinburgh, 1849, **16,** 123; Annalen, 1846, 60, 86.
2. *T. Anderson,* Trans. Roy. Soc. Edinburgh, 1849, **16,** 463; Annalen, 1849, 70, 32.
3. *T. Anderson,* Trans. Roy. Soc. Edinburgh, 1853, **20,** 247; Annalen, 1851, 80, 44.
4. *H. Weidel,* Ber., 1879, **12,** 1989.
5. *Cf. L. Dobbin,* J. Chem. Educ., 1934, **11,** 596.
6. *A. Ladenburg,* Annalen, 1888, **247,** 1 и цитированные там работы.
7. *B. Bak, L. Hansen-Nygaard, and Rastrup-Andersen,* J. Mol. Spectroscopy, 1958, **2,** 361.
8. *W. L. F. Armarego,* in «Physical Methods in Heterocyclic Chemistry», ed. A. R. Katritzky, Academic Press, New York, 1971, vol. 3, pp. 79—87.
9. *A. R. Katritzky and A. P. Ambler,* in Ref. 8. 1963, vol. 2, pp. 274—292; A. R. Katritzky and P. J. Taylor, ibid., 1971, vol. 4, pp. 375—398.
10. *K. Schofield,* «Heteroaromatic Nitrogen Compounds: Pyrroles and Pyridines», Butterworths, London, 1967: (а) p. 124; (б) p. 162; (в) p. 200; (г) p. 227.
11. *W. Adam, A. Grimison, and G. Rodriguez,* Tetrahedron, 1967, **23,** 2513.
12. *T. J. Batterham,* «NMR Spectra of Simple Heterocycles», Wiley, New York, 1973, pp. 8—88.
13. *F. A. L. Anet and I. Yavari,* J. Org. Chem., 1976, **41,** 3589, cf. E. Breitmaier and K.-H. Spohn, Tetrahedron, 1973, **29,** 1145.
14. *Q. N. Porter and A. Baldas,* «Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds», Wiley, New York, 1971, pp. 376—398.
15. *D. M. Smith,* in «Rodd's Chemistry of Carbon Compounds», ed. S. Coffey, 2nd Edition, Elsevier, Amsterdam, 1976, vol. 4F: (а) p. 158; (б) p. 79; (в) p. 91; (г) pp. 94, 104; (д) p. 114; (е) p. 135; (ж) p. 192.
16. *R. Daniels and C. G. Kormendy,* J. Org. Chem., 1962, **27,** 1860.





17. *E. Ager and H. Suschitzky,* J. C. S. Perkin, I, 1973, 2839.
18. Сравните: *H. C. Brown and A. Cahn,* J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77,** 1715; *W. S. Emerson and T. M. Patrick,* Org. Synth., 1958, **38,** 86, (Coll, Vol. 4, 980) (*У. Эмерсон, Т. Патрик мл.,* Синтезы орг. преп. М., Издатинлит, 1960, сб. 10, с. 16); H. H. Inhoffen. H.-J. Krause, and *S. Bork,* Annalen, 1954, **585,** 132.
19. *L. C. King,* J. Amer. Chem. Soc., 1944, **66,** 894, 1612; 1948, **70,** 239, 242.
20. *F. N. Hayes, H. K. Suzuki, and D. E. Peterson,* J. Amer. Chem. Soc., 1950, **72,** 4524; *D. H. Wheeler and J. Gross,* J. Amer. Oil Chemists» Soc., 1965, **42,** 924; *Ю. А. Сергучев, Е. А. Шилов.* Укр. хим. журн., 1968, **34,** 969.
21. *D. Cook,* Canad. J. Chem. 1962, 40, 2362.
22. *H. Adkins and Q. E Thompson,* J. Amer. Chem. Soc., 1949, **71,** 2242.
23. *A. R. Butler and V. Gold,* J. Chem. Soc., 1961, 4362; *A. R. Fersht and W. P. Jencks,* J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92,** 5432.
24. *H. E. Baumgarten,* J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75,** 1239; *C. F. H. Allen et al.,* Org. Synth., Coll. Vol. 3, 28 (*К. Аллен и сотр.* Синтезы орг. преп. М., Издатинлит, 1953, сб. 4, с. 60); *R. K. Smalley and H. Suschizky,* J. Chem. Soc., 1964, 755.
25. *W. E. McEwen et al.,* J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76,** 41, 4540; J. Org. Chem., 1961, **26,** 1684.
26. *W. Steglich and G. Höffe,* Angew. Chem. Internat. Edn., 1969, **8,** 981; Synthesis, 1972, 619.
27. *E. Guibé-Jampel and M. Wakselman,* Chem. Comm., 1971, 267.
28. *C. A. Cupas and R. L. Pearson,* J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90,** 4742.
29. *L. F. Fieser and M. Fieser,* «Reagents for Organic Synthesis», Wiley, New York, 1967, **1,** 966, 967; 1975, **5,** 568.
30. Ref. 29, 1967, **1,** 1127; 1974, **4,** 473.
31. *H. S. Mosher, L. Turner, and A. Carlsmith,* Org. Synth., 1953, **33,** 79; *E. C. Taylor and A. J. Crovetti,* ibid., 1956, **36,** 53; 1957, **37,** 63 (Coll. Vol. 4. pp. 655, 704, 828). (*Г. Мошер, Л. Тернер, А. Карлсмит,* Синтезы орг. преп. М., Издатинлит, 1954, сб. 5, с. 56; *Э. Тэйлор мл., А. Кроветти.* Синтезы орг. преп., М., Издатинлит, 1958, сб. 8, с. 27; там же, М., Издатинлит, 1959, сб. 9, с. 49).
32а. Сравните: *J. Meisenheimer,* Ber., 1926, **59,** 1848; *B. Bobranski, L. Kochansa and A. Kowalewska,* ibid., 1938, **71,** 2385.
32б. *C. L. Pedersen, N. Harrit, and O. Buchardt,* Acta Chem. Scand., 1970, **24,** 3435.
33. *S. M. Roberts and H. Suschitzky,* J. Chem. Soc. (C), 1968, 1537; *I. Collins and H. Suschitzky,* ibid., 1970, 1523.
34. *G. E. Chivers and H. Suschitzky,* J. Chem. Soc. (C), 1971, 2867.
35. *E. P. Linton,* J. Amer. Chem. Soc., 1940, **62,** 1945; *A. R. Katritzky, E. W. Randall, and L. E. Sutton,* J. Chem. Soc., 1957, 1769; *A. N. Sharpe and S. Walker,* ibid., 1961, 4522.
36. *R. A. Abramovitch and J. B. Davis,* J. Chem. Soc. (B), 1966, 1137, *S. Castellano and R. Kostelnik,* J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90,** 141.
37. *R. A. Barnes,* J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81,** 1935.
38. См. сс. 14, pp. 384.
39. R. A. Abramovitch and E. M. Smith in «Pyridine and its Derivatives», Supplement, ed. R. A. Abramovitch, Wiley, New York, 1974, vol. 2, (а) p. 35; (b) pp. 59—80; (c) p. 69.
40. A. R. Katritzky and J. M. Lagowski, «Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides», Academic Press, London, and New York, 1971, (а) pp. 166—231; (б) pp. 233—236; (в) pp. 200—202.
41. *A. R. Katritzky and A. M. Monro,* J. Chem. Soc., 1958, 1263.
42. *J. M. Essery and K. Schofield,* J. Chem. Soc., 1960, 4953.
43. *R. A. Abramovitch and K. A. H. Adams,* Canad. J. Chem., 1961, **39,** 2134.
44. *H. C. Brown and B. C. Subba Rao,* J. Amer. Chem. Soc., 1956, **78,** 2582.
45. *E. Howard and W. F. Olszewski,* J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81,** 1483.
46. *T. R. Emerson and C. W. Rees,* J. Chem. Soc., 1962, 1917.
47. Сравните: *T. B. Lee and G. A. Swan,* J. Chem. Soc., 1956, 771; *K. Lewicka and E. Plażek,* Rec. Trav. chim. 1959, **78,** 644.

48. *J. I. G. Cadogan, D. J. Sears, and D. M. Smith,* J. Chem. Soc. (C), **1969**, 1314.
49. *R. C. Duty and G. Lyons,* J. Org. Chem. 1972, **37**, 4119.
50. *F. A. Daniher and B. E. Hackley,* J. Org. Chem., 1966, **31**, 4267.
51. *K. Ikura and S. Oae,* Tetrahedron Letters, 1968, 3791.
52. *D. I. Relyea, P. O. Tawney, and A. R. Williams,* J. Org. Chem., 1962, **27**, 477.
53. *V. J. Traynelis and K. Yamauchi,* Tetrahedron Letters, 1969, 3619; *M. E. C. Biffin et al.,* Austral. J. Chem., 1974, **27**, 789.
54. Для обзора по илидам пиридиния см.: A. W. Johnson, «Ylid Chemistry». Academic Press, London and New York, 1966, pp. 260—265; O. R. Rodig in «Pyridine and its Derivatives», Supplement, ed. R. A. Abramovitch, Wiley, New York, 1974, part 1, pp. 353—368.
55. *D. Lloyd and M. I. C. Singer,* J. Chem. Soc. (C), 1971, 2939.
56а. *A. Rieche and P. Dietrich,* Chem. Ber., 1963, **96**, 3044.
56б. *W. J. Linn, O. W. Webster, and R. E. Benson,* J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 3651.
56в. *H. Hamberger and R. Huisgen,* Chem. Comm., 1971, 1190.
57. Сравните: *F. Kröhnke and co-workers,* Ber., 1935, **68**, 1177; 1937, **70**, 543; Chem. Ber., 1962, **95**, 1108, 1118.
58. *D. Lloyd and J. S. Sneezum,* Tetrahedron, 1958, **3**, 334; 538, *В. А. Нефедов,* ЖОХ, 1966, **36**, 1508; *D. Lloyd and M. I. C. Singer,* J. Chem. Soc. (C), 1971, 2941.
59. *L. A. Pinck and G. E. Hilbert,* J. Amer. Chem. Soc., 1946, **68**, 2011; *F. Köhnke,* Chem. Ber., 1950, **83**, 253
60. *G. V. Boyd,* Tetrahedron Letters, 1966, 3369.
61. *W. G. Phillips and K. W. Ratts,* J. Org. Chem., 1970, **35**, 3144; *J. E. Douglass, M. W. Tabor and J. E. Spradling,* J. Heterocyclic Chem., 1972, **9**, 53.
62. *R. Daniel and O. LeRoy Salerni,* Proc. Soc., 1960, 286; *H. Wittmann, P. Beutel, and E. Zingler,* Monatsh, 1969, **100**, 1619.
63. *F. Kröhnke,* Angew. Chem. 1953, **65**, 605; 1962, **74**, 811; 1963, **75**, 181, 317.
64. *C. A. Henrick, E. Ritchie, and W. C. Taylor,* Austral. J. Chem. 1967, **20**, 2441, 2455.
65а. Сравните: *R. Gösl and A. Meuwsen,* Chem. Ber., 1959, **92**, 2521.
65б. *T. Okamato, M. Hirobe, and A. Ohsawa.* Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1966, **14**, 518;
65в. *A. Balasubramanian, J. M. McIntosc', and V. Snieckus,* J. Org. Chem., 1970, **35**, 433.
65г. *K. Dimroth et al.* Annalen, 1957, **604**, 221.
66. *R. A. Abramovitch and T. Takaya,* J. Org. Chem., 1972, **37**, 2022.
67. *K. Hafner, D. Zinser, and K. L. Moritz,* Tetrahedron Letters, 1964, 1733, also Ref. 65 (c).
68. *W. J. Linn, O. W. Webster, and R. E. Benson,* Ref. 56(b); *R. A. Abramovitch and V. Alexanian,* J. Org. Chem., 1976, **41**, 2144.
69. *J. Fröhlich and F. Kröhnke,* Chem. Ber., 1971. **104**, 1621.
70. *R. Krischke, R. Grashey, and R. Huisgen,* Annalen, 1977, 498; *Y. Tamura et al.,* J. C. S. Perkin 1975, 406 и цитированные там работы.
71. *A. Kakehi and S. Ito,* J. Org. Chem., 1974, **39**, 1542.
72. *T. Sasaki et al.,* J. C S. Perkin I, 1973, 2089; *Y. Tamura et al.* ibid., 2091.
73. *Y. Tamura et al.,* (a) Tetrahedron, 1972, **28**, 21(b) J. C. S. Perkin I, 1973, 2580.
74. *A. H. Cook et al.,* J. Chem. Soc., 1941, 502.
75. *T. Eicher, E. von Angerer, and A.-M. Hansen,* Annalen, 1971, **746**, 102; *T. Sasaki, K. Kanematsu and A. Kakehi,* J. Org. Chem., 1971, **36**, 2451.
76. *A. Kascheres and D. Marchi,* J. Org. Chem., 1975, 40, 2985.
77. *A. Kascheres and D. Marchi,* J. C. S. Chem. Comm., 1976, 275.
78. *A. Kakehi et al.,* J. Org. Chem., 1976, **41**, 2739.
79. *H. Quast and E. Frankenfeld,* Angew. Chem. Internat. Edn., 1965, **4**, 691; *H. Quast and E. Schmitt,* Annalen, 1970, **732**, 43; *K. W. Ratts, R. K. Howe, and W. G. Phillips,* J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 6115.
80. *R. A. Abramovitch and co-workers,* J. Heterocyclic Chem., 1969, **6**, 989; 1972. **9**, 1367; J. Org. Chem., 1972, **37**, 1690, 3584.



81. *R. M. Acheson,* Adv. Heterocyclic Chem., 1963, **1**, 143.
82. *R. A. Abramovitch and J. G. Saha,* Adv. Heterocyclic Chem,, 1966, **6**, 229.
83. *Ж. И. Аксельрод, В. М. Березовский,* Усп. хим., 1970, **39**, 1337.
84. *A. R. Katritzky and B. J. Ridgewell,* J. Chem. Soc., 1963, (а) 3753; (б) 3882.
85. *R. D. Brown and M. L. Heffernan,* Austral. J. Chem., 1956, **9**, 83.
86. *A. R. Katritzky and co-workers,* J. Chem. Soc. (B), 1967, (а) 1204; (б) 1211; (в) 1213; (г) 1219; (д) 1222; (ѳ) 1226.
87. *A. R. Katritzky and C. D. Johnson,* Angew. Chem. Internat. Edn., 1967, **6**, 608.
88. *A. R. Katritzky and co-workers.* J. Chem. Soc. (B), 1968, (а) 862; (б) 864; (в) 866; (г) 1477.
89. *G. A. Olah, J. A. Olah, and N. A. Overchuk,* J. Org. Chem., 1965, **30**, 3373.
90. *A. R. Katritzky and co-workers,* J. Chem. Soc. (B), 1971, 2363.
91. *A. Kirpal and E. Reiter,* Ber., 1925, **58**, 699; *H. J. den Hertog and J. Overhoff,* Rec. Trav. chim., 1930, **49**, 552; *P. Schorigin and A. Toptschiew,* Ber., 1936, **69**, 1874.
92а. *E. Plażek,* Ber., 1939, **72**, 577.
92б. *E. V. Brown and R. H. Neil,* J. Org. Chem., 1961, **26**, 3546.
93. *L. Achremovicz, T. Batkowski, and Z. Skrowaczewska,* Roczniki Chem., 1964, **38**, 1317.
94. *E. Plażek, A. Sorokowska, and D. Tolopka,* Roczniki Chem., 1938, **18**, 210.
95а. *E. Haack,* Ger. Pat. 568 549 (Chem. Abs., 1933, **27**, 2697);
95б. *A. R. Katritzky, H. O. Tarhan, and S. Tarhan,* J. Chem. Soc. (B), 1970, 114.
96. *A. G. Burton, P. J. Halls, and A. R. Katritzky,* J. C. S. Perkin II, 1972, 1953.
97. *К. М. Дюмаев, Л. Д. Смирнов,* Усп. хим., 1975, **44**, 1788 и цитированные там работы.
98. *F. Kögl, G. M. van der Want, and C. A. Salemink,* Rec. Trav. chim., 1948, **67**, 29.
99а. *F. Korte,* Chem. Ber., 1952, **85**, 1012.
99б. *L. N. Pino and W. S. Zehrung,* J. Amer. Chem., Soc., 1955, **77**, 3154.
99в. *E. Koenigs, M. Mields, and H. Gurlt,* Ber., 1924, **57**, 1179.
100а. *A. E. Tschitchibabin and A. W. Kirssanow,* Ber., 1928, **61**, 1223.
100б. *E Plażek, A. Mircinikow, and C. Stammer,* Roczniki Chem., 1935, **15**, 365.
101. *A. R. Katritzky and co-workers, J. C. S. Perkin II,* 1972, 1940.
102. *W. Czuba,* Roczniki Chem., 1960, **34**, 905, 1639, 1647.
103. *H. M. Curry and J. P. Mason,* J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 5043; *J. W. Clark-Lewis and M. J. Thompson,* J. Chem. Soc., 1957, 442.
104. *D. M. Smith and co-workers,* неопубликованные данные.
105а. *H. J. den Hertog and J. Overhoff,* Rec. Trav. chim., 1950, **69**, 468;
105б. *E. Ochiai,* J. Org. Chem., 1953, **18**, 534.
106. *R. B. Moodie, K. Schofield, and co-works,* J. Chem. Soc. (B), (а) 1966, 870; (b) 1968, 316.
107. *E. Ochiai and C. Kaneko,* Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1960, **8**, 28.
108. *E. Hayashi,* J. Pharm. Soc. Japan, 1950, **70**, 142 (Chem. Abs., 1950, **44**, 5880).
109. *H. J. den Hertog and M. van Ammers,* Rec. Trav. chim., (a), 1955, **74**, 1160; (b) 1956, **75**, 1259.
110. *D. E. Pearson et al.,* J. Org. Chem., 1961, **26**, 789.
111. (а) *H. J. den Hertog, L. van der Does, and C. A. Landheer,* Rec. Trav. chim., 1962, **81**, 864; (б) *van der Does and den Hertog,* ibid., 1965, **84**, 951 и цитированные в обеих статьях работы.
112. *Z. Rodewald and E. Plażek,* Ber., 1937, **70**, 1159; Roczniki Chem., 1947, **21**, 150.
113. *O. von Schickh, A. Binz, and A. Schulz,* Ber., 1936, **69**, 2593.
113а. *M. Dohrn and R. Dirksen,* U. S. Pat. 1706775; Chem. Abs., 1929, **23**, 2189
113б. F. W. Broekman and H. J. C. Tendeloo, Rec. Trav. chim., 1962, **81**, 107.
113в. *L. Haitinger and A. Lieben,* Monatsh., 1885, **6**, 306.
113г. *C. R. Kolder and H. J. den Hertog,* Rec. Trav. chim., 1960, **79**, 474.
113д. *F. Friedrich and R. Pohloudek-Fabini,* Die Pharmazie, 1964, **19**, 677.
113е. *A. E. Tschitschibabin and A. F. Egorov,* Chem. Abs., 1929, **23**, 2182.
113ж. *B. A. Fox and T. L. Threlfall,* Org. Synth., 1964, **44**, **34**.

113з. *E. Plażek and A. Marcinikov*, Roczniki Chem., 1934, **14**, 326.
113и. *Z Rodewald and E. Plażek*, ibid., 1936, **16**, 130
113к. *I. G. Farbenindustrie*, франц. пат. 728634; пат. ФРГ 579224; Chem. Abs., 1932, **26**, 6071; 1933, **27**, 4880.
114. *H. J. den Hertog and W. P. Combé*, Rec. Trav. chim., 1952, **71**, 745.
115. *M. van Ammers, H. J. den Hertog, and B. Haase*, Tetrahedron, 1962, **18**, 227.
116. *M. Hamana and M. Yamazaki*, Chem Pharm. Bull (Japan), 1961, **9**, 414.
117а. *S. M. McElvain and M. A. Goese*, J Amer. Chem. Soc., 1943, **65**, 2233.
117б. *H. J. den Hertog H. C. van der Plas, and D. J. Buurman*, Rec. Trav. chim., 1958, **77**, 963.
118а. *H. C. van der Plas and H. J. den Hertog*, Rec. Trav. chim., 1962, **81**, 841.
118б. *van der Plas and T. H. Crawford*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 2611.
119. *E. Plażek*, Roczniki Chem., (а) 1936, **16**, 403: (б) 1937, **17**, 97.
120. *E. Koenigs and O. Jungfer*, Ber. 1924, **57**, 2080.
121. *M. van Ammers and H. J. den Hertog*, Rec. Trav. chim., (а), 1959, **78**, 586; (b) 1958, **77**, 340; 1962, **81**, 124.
122а. *N. P. McCleland and R. H. Wilson*, J. Chem. Soc., 1932, 1263; *C. D. Hurd and C. J. Morrissey*, J. Amer. Chem Soc., 1955, **77**, 4658;
122б. *M. W. Swaney, M. J. Skeeters, and R. N. Shreve*, Ind. Eng. Chem., 1940, 32, 360.
123. Ref. 122(b); *also G. R. Clemo and G. A. Swan*, J. Chem. Soc., 1948, 198.
124. *T. Takahashi and F. Yoneda*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1958, **6**, 611.
125. *W. H. Mills and S. T. Widdows*, J. Chem. Soc., 1908, **93**, 1372.
126. *L. Gattermann and A. Skita*, Ber., 1916, **49**, 494.
127. *I. Ostromislensky*, J. Amer. Chem. Soc., 1934, **56**, 1713; *J. Barycki and E. Plażek*, Roczniki Chem., 1964, **38**, 553; *P. Tomasik et al.*, ibid., 1970, **44**, 1131.
128. *А. И. Титов*, ЖОХ, 1938, **8**, 1483.
129. *I. A. Moore and F. J. Marascia*, J. Amer. Chem Soc., 1959, **81**, 6049.
130. (а) *W. T. Caldwell, F. T. Tyson, and L. Lauer*, J. Amer. Chem. Soc., 1944, **66**, 1479; (б) *H. Bojarska-Dahlig and P. Nantka-Namirski*, Roczniki Chem., 1955, **29**, 1007.
131. *E. J. Behrman and B. M. Pitt*, J. Amer. Chem., Soc., 1958, **80**, 3717.
132. *Cilag Ltd.*, Swiss Pat., 243101; Chem. Abs., 1949, **43**, 7973.
133. *J. A. Baker and S. A. Hill* J. Chem. Soc., 1962, 3464; *C. A. Okafor*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 4383.
134. *G. Illuminati*, Adv. Heterocyclic Chem., 1964, **3**, 285; *R. H. Shepherd and J. L. Fedrick*, ibid., 1965, 4, 145.
135. *J. Miller*, «Aromatic Nucleophilic Substitution», Elsevier, Amsterdam, 1968, pp. 234—289.
135а. *M. Liveris and J. Miller*, Austral. J. Chem., 1958, **11**, 297; J. Chem. Soc., 1963, 3486.
135б. См. сс. 135а, p. 247.
136. *R. Huisgen and J. Sauer*, Chem. Ber., 1958, **91**, 1453.
137. *T. Kauffman and R. Wirthwein*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1971, **10**, 20 и цитированные там работы.
138. *F. W. Bergstrom and W. C. Fernelius*, Chem. Rev., 1933, **12**, 154; *R. Levine and W. C. Fernelius*, ibid., 1954, **54**, 537; *M. T. Leffler*, Org. Reactions, 1942, **1**, 91 (*М. Леффлер*, Орг. реакции, М., Издатинлит, 1948, сб. I, с. 115).
139. *F. W. Bergstrom and S. H. McAllister*, J. Amer. Chem. Soc., 1930, **52**. 2845.
140а. *F. V. Scalzi and N. F. Golob*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 2541.
140б. *R. F. Francis, W. Davis, and J. T. Wisener*, ibid., 1974, **39**, 59.
141. *K. Ziegler and H. Zieser*, Annalen, 1931, **485**, 174; *L. A. Walter*, Org. Synth., Coll. Vol. 3, 757 (*Л. Вальтер*, Синтезы орг. преп. М., Издатинлит, 1952, с. 378). *A. M. Jones, C. A. Russell, and S. Skidmore*. J. Chem. Soc. (C), 1969, 2245.
142. *R. F. Francis, J. T. Wisener and J. M. Paul*, Chem. Comm., 1971, 1420.
143. *R. A. Abramovitch and G. A. Poulton*, J. Chem. Soc. (B), 1969, 901; *R. A. Abramovitch, C. S. Giam and G. A. Poulton*, J Chem. Soc. (C), 1970, 128.



144. *D. Bryce-Smith, P. J. Morris, and B. J. Wakefield*, J. C. S. Perkin I, 1976, 1977.
145. *C. S. Giam and J. L. Stout*, Chem. Comm., 1969, 142.
146. *K. Ziegler and H. Zeiser*, Ber., 1930, **63**, 1847.
147а. *T. A. Geissman et al.*, J. Org. Chem., **11**, 741.
147б. *H. Gilman and J. T. Edward*, Canad. J. Chem., 1953, **31**, 457.
148. *C. S. Giam, E. E. Knaus, and co-workers*, (а) Canad. J Chem., 1975, **53**, 2305; (b) J. Heterocyclic Chem., 1976, 13, 789.
149. *C. S. Giam, E. E. Knaus, and F. M. Pasutto*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 3565.
150. *P. Doyle and R. R. J. Yates*, Tetrahedron Letters, 1970, 3371.
151. *C. S. Giam and S. D. Abbott*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 1294.
152. Сравните: *J. Paleček, K. Vondra, and J. Kuthan*, Coll. Czech. Comm., 1969, **34**, 2991.
153. *C. A. Fyfe*, Tetrahedron Letters, 1968, 659; R. Schaal et al. ibid., 1970, 1393; *J. Miller et al.*, Austral. J. Chem., 1970, **23**, 957, 963.
154. *U. Eisner and J. Kuthan*, Chem. Rev., 1972, **72**, 1.
155. *L. M. Thissen, J. A. Lepoivre, and F. C. Alderweireldt*, Tetrahedron Letters, 1974, 59; *R. E. Lyle and D. L. Comins*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3250.
156. *O. Červinka et al.*, Coll. Czech. Chem. Comm., 1962, **27**, 567.
157а. *F. Kröhnke, K. Ellegast, and E. Bertram*, Annalen, 1956, **600**, 176. 157б. *Д. Н. Курсанов, Н. К. Баранецкая*. Изв. АН СССР, ОХН, 1961, 1703.
158. *R. A. Abramovitch and A. R. Vinutha*, J. Chem. Soc., (B), 1971, 131.
159. Сравните: *H. Decker*, Ber., 1905, 38, 2493; *E. Koenigs, K. Köhler*, and *K. Blindow*, ibid., 1925, **58**, 933.
160. *J. Kavàlek et al.*, Coll. Czech. Chem. Comm., (а) 1975, **40**, 1166; (б) 1975. **40**, 1932; (в) 1976, **41**, 67.
161. *W. von E. Doering and W. E. McEwen*, J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 2104; T. Severin, H. Lerche, and D. Bätz, Chem. Ber., 1969, **102**, 2163.
162. Для примеров и исключений см. сс. 154, а также *R. H. Reuss, N. G. Smith, and L. J. Winters*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 2027.
163. *R. H. Reuss and L. J. Winters*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 3993; *S. Hünig et al.*, Annalen, 1973, 1036.
164. Сравните: *A. R. Katrizky and E. Lunt*, Tetrahedron, 1969, **25**, 4291.
165. *R. A. Abramovitch and I. Shinkai*, Accounts Chem. Res., 1976, **9**, 192.
166. *J. H. Margraf et al.*, J. Amer. Chem. Soc., 1963, **85**, 958.
167. *M. Hamana and M. Yamazaki*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1963, **11**, 415.
168. *C. Kaneko*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1960, 8, 286; *Y. Kobayashi and I. Kumadaki*, ibid., 1969, **17**, 510.
169. *W. E. Feely and E. M. Beavers*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 4004; *T. Okamoto and H. Tani*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1959, **7**, 130; *H. Tani*, ibid., 930; *M. Fertes and M. Jankovsky*, Coll. Czech. Chem. Comm., 1968, **33**, 3848.
170. *R. A. Abramovitch and co-workers*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 1795, 1802; J. Heterocyclic Chem., 1975, **12**, 501.
171. *E. A. Mailey and L. R. Ocone*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 3343; *R. E. Banks, R. N. Haseldine, and J. M. Robinson*, J. C. S. Perkin I, 1976, 1226.
172. *T. J. van Bergen and R. M. Kellogg*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 1705; *P. Schiess et al.*, Heiv. Chim. Acta, 1974, **57**, 1676.
173. *U. Fritzsche and S. Hünig*, Annalen, 1974, 1407.
174. *H. Gilman and S. M. Spatz*, J. Org. Chem., 1951, **16**, 1485.
175. *D. I. Davies, J. N. Done, and D. H. Hey*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 2019.
176. *Я. Н. Иващенко, С. Д. Мощицкий, А. К. Елисеева*. Хим. гетероц. соед., 1970, 58; *F. Binns and H. Suschitzky*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 1223.
177. (а) *M. J. Pieterse and H. J. den Hertog*, Rec. Trav. chim., 1961, **80**, 1376; (б) *H. J. den Hertog et al.*, ibid., 1974, **93**, 195; (в) *T. Kauffmann, R. Nürnberg, and R. Wirthwein*, Chem. Ber., 1969, **102**, 1161.
178. *R. J. Martens and H. J. den Hertog*, Rec. Trav. chim. (а) 1964, **83**, 621; (б) 1967, **86**, 655.
179. *T. O. Bamkole and J. Hirst*, J. Chem. Soc. (B), 1969, 848; *H. Grube and H. Suhr*, Chem. Ber., 1969, **102**, 1570.
180. *C. K. Banks*, J. Amer. Chem. Soc., 1944, **66**, 1127.

181а. *O. Fischer,* Ber., 1899, 32, 1297.
181б. *B. Emmbert and W. Dorn,* ibid., 1915, **48**, 687.
182. *C. Zwart and J. P. Wibaut,* Rec. Reav. chim., 1955, **74**, 1062.
183. *E. Koenigs, W. Weiss, and A. Zscharn,* Ber., 1926, **59**, 316; *D. S. Tarbell et al.,* J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 1381.
184. *J. P. Wibaut and G. Tilman,* Rec. Trav. chim., 1933, **52**, 987.
185а. *I. Collins, S. M. Roberts, and Suschitzky,* J. Chem. Soc. (C), 1971, 167.
185б. *B. J. Wakefield et al.,* J. C. S. Perkin I, 1974, 2310; *H. J. den Hertog et al.,* Rec. Trav. chim., 1950, **69**, 637; *S. M. Roberts and H. Suschitzky,* J. Chem. Soc., (C), 1968, 2844.
186. *R. D. Chambers, J. Hutchinson, and W. K. R. Musgrave,* J. Chem. Soc., 1964, (а), 3573; (б) 3736; (в) 5634.
187. *A. Michaelis and O. Hilmann,* Annalen, 1907, 354, 91.
188. *A. R. Katrizky,* J. Chem. Soc., (a) 1956, 2404; (b) 1957, 191.
189. *G. Coppens et al.,* Bull. Soc. chim. Belges, 1961, **70**, 480.
190. *M. Bellas and H. Suschitzky.* J. Chem. Soc., 1963, 4007.
191. *J. P. Wibaut and W. J. Holmes-Kamminga,* Bull. Soc. chim. France, 1958, 424.
192. *R. Jujo,* J. Pharm. Soc. Japan., 1946, **66**, 21; Chem. Abs., 1951, **45**, 6200.
193. L. Pannizzon, Helv. Chim. Acta, 1944, **27**, 1748.
194. *N. Sperber et al.,* J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 3856.
195. *W. Gruber,* Canad. J. Chem., 1953, **31**, 1181.
196. *R. Adams, W. Reifschneider,* J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 2236.
197. *T. R. Lewis and S. Archer,* J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 2109.
198. *J. D. Reinheimer et al.,* J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 2770.
199а. *C. Räth,* U. S. Pat. 1778, 784; Brit. Pat. 288628; Chem. Abs., 1931, **25**, 116; 1929, **23**, 607.
199б. *L. Haitinger and A. Lieben,* Monatsh., 1885, **6**, 279.
200. *H. L. Bradlow and C. A. VanderWerf,* J. Org. Chem., (a) 1949, **14**, 509; (б) 1951, **16**, 1143.
201. *E. Koenigs and A. Fulde,* Ber., 1927, **60**, 2106; *R. R. Bishop, E. A. S. Cavell, and N. B. Chapman,* J. Chem. Soc., 1952, 437.
202. (а) *J. A. Zoltewicz and A. A. Sale,* J. Org. Chem., 1971, **36**, 1455; (б) *H. Maier-Bode,* Ber., 1936, **69**, 1534.
203а. *J. A. Zoltewicz and A. A. Sale,* J. Org. Chem., 1970, **35**, 3462.
203б. *W. J. van Zoest and H. J. den Hertog.* Rec. Trav. chim. 1974, **93**, 166.
204. *G. R. Newkome et al.,* Synthesis, 1974, 707.
205а. *J. P. Wibaut, B. W. Speekman, and H. M. van Wagtendonk,* Rec. Trav chim., 1939, **58**, 1100.
205б. *J. P. Wibaut, P. W. Haayman, and J. van Dijk,* ibid., 1940, **59**, 202.
206а. *E. Shaw et al.,* J. Am. Chem. Soc., 1950, **72**, 4362.
206б. *M. Hamana and M. Yamazaki,* J. Pharm. Soc. Japan, 1961, **81**, 612 (Chem. Abs., 1961, **55**, 24742); *E. Profft and G. Schulz,* Arch. Pharm., 1961, 294, 292.
207. Сравните: *M. Forchiassin, G. Illuminati, and G. Sleiter,* J. Heterocyclic Chem., 1969, **6**, 879.
208. *R. E. Banks et al.,* J. Chem. Soc., 1965, (a) 575, (б) 594.
209. *W. Marckwald, W. Klemm, and H. Trabert,* Ber., 1900, **33**, 1556; *J. R. Thirtle,* J. Amer. Chem. Soc., 1946, **68**, 342.
210. *M. A. Phillips and H. Sharıro,* J. Chem. Soc., 1942, 584; *M. P. V. Boarland and J. F. W. McOmie,* ibid., 1951, 1218; *B. Iddon et al.,* J. C. S. Perlin I, 1974, 2300.
211. *R. Adams and A. Ferretti,* J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 4927; *L. Bauer and A. Gardella,* J. Org. Chem., 1963, **28**, 1320. *J. Bratt and H. Suschitzky,* J. C. S. Perkin I, 1973, 1689.
212. *R. F. Evans and H. C. Brown,* J. Org. Chem., 1962, 27, 1329; *R. N. Haszwldine and-workers.* J. Chem. Soc. (C), 1969, 1660.
213. *R. Graf.* Ber., 1931, **64**, 21; J. prakt. Chem., 1932, **133**, 36, 1937, **148**, 13.
214. *J. Hamer et al.,* Rec. Trav. chim., 1962. **81**, 1058; *M. M. Boudakian,* J. Heterocyclic Chem., 1968, **5**, 638.
215а. *W. Czuba and E. Plažek,* Rec. Trav. chim., 1958, **77**, 92;
215б. *G. M. Badger and R. P. Rao,* Austral. J Chem., 1964, **17**, 1399;



215в. *R. M. Johnson,* J. Chem. Soc. (B), 1966, 1062.
216. Z. Talik, Roczniki Chem., 1961, **35**, 475.
217. *H. J. den Hertog et al.,* Rec. Trav. chim., 1949, **68**, 275; 1950, **69**, 1281.
218. *H. J. den Hertog and W. P. Combé,* Rec. Trav. chim., 1951, **70**, 581.
219. *E. C. Taylor and J. S. Driscoll,* (а) J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 3141; (б) J. Org. Chem., 1960, 25, 1716.
220. *H. J. den Hertog, F. W. Broekman, and W. P. Combé,* Rec. Trav. chim., 1951, **70**, 105; *H. J. den Hertog and J. de Bruyn,* ibid., p. 182.
221а. *A. Dondoni, A. Mangini, and G. Mossa,* J. Heterocyclic Chem., 1969, **6**, 143.
221б. *R. M. Johnson,* J. Chem. Soc., (B), 1966, 1058.
222. *T. Takahashi, J. Yamashita and J. Iwai,* J. Pharm. Soc. Japan, 1958, **78**, 943 (Chem. Abs. 1958, **52**, 20144); *T. Okamoto and M. Itoh,* Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1963, **11**, 785.
223. *E. Ochiai and M. Katada,* J. Pharm. Soc. Japan, 1943, **63**, 186 (Chem. Abs., 1951, **45**, 5151).
224. *E. Koenigs and H. Greiner,* Ber., 1931, **64**, 1049; *D. Jerchel, H. Fischer, and K. Thomas,* Chem. Ber., 1956, **89**, 2921; *D. Jerchel and L. Jacob,* ibid., 1958, **91**, 1266; *J. P. Wibaut, S. Herzberg, and J. Schlatmann,* Rec. Trav. chim., 1954, **73**, 140.
225. *M. P. Sammes, Ho King Wah, and A. R. Katrizky,* J. C. S. Perkin I, 1977, 327.
226. *R. Camps,* Arch. Pharm., 1902, **240**, 345; *E. Kalatzis,* J. Chem. Soc. (B), 1967, 273, 277.
227. *W. Marckwald,* Ber., 1894, **27**, 1317; *C. F. H. Allen and J. R. Thirtle,* Org. Synth., Coll. Vol. 3, 136; (*Ч. Аллен, Дж. Тиртл,* Синтезы орг. преп., М., Издатинлит, 1953, сб. 4. с. 94); *T. Talik and E. Plažek,* Roczniki Chem., 1955, **29**, 1019; 1959, **33**, 387, 1343.
228. *R. D. Beaty and W. K. R. Musgrave,* J. Chem. Soc., 1952, 875; *P. B. Desai,* J. C. S. Perkin I, 1973, 1865 и цитированные там работы.
229. *H. Vorbrüggen,* Synthesis, 1973, 301.
230. *H. von Pechmann and O. Baltzer,* Ber., 1891, 24, 3144; *F. H. Case,* J. Amer. Chem. Soc., 1946, **68**, 2574; *A. H. Berrie, G. T. Newbold, and F. S. Spring,* J. Chem. Soc., 1952, 2042; *K. Heyns and G. Vogelsang.* Chem. Ber., 1954, **87**, 13.
231. *H. King and L. L. Ware,* J. Chem. Soc., 1939, 873, *J. Renault,* Bull. Soc. chim. France, 1953, 1001.
232. *A. F. Vompe et al.,* Tetrahedron, 1958, **2**, 361; *T. Itai,* Chem. Abs., 1955, **49**, 327.
233. *H. Tani,* J. Pharm. Soc. Japan, 1960, **80**, 1418 (Chem. Abs., 1961, **55**, 6477).
234. *L. Marion and W. F. Cockburn,* J. Amer. Chem. Soc., 1949, **71**, 3402.
235. *E. Ochiai and I. Suzuki,* Pharm. Bull. (Japan), 1954, **2**, 247; *Y. Suzuki,* ibid., 1957, **5**, 13, 78; J. Pharm. Soc. Japan, 1961, **81**, 917 (Chem. Abs., 1961, **55**, 27 305).
236. Сравните: *U. Schmidt and G. Giesselmann,* Chem. Ber., 1960, **93**, 1590.
237. Сравните: *P. Blumbergs et al.,* J. Org. Chem., 1969, **34**, 4065.
238. *G. B. Barlin and W. V. Brown,* J. Chem. Soc. (B), 1967, 648.
239а. *R. I. Ellin,* J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 6588.
239б. *E. Posiomek,* J. Org. Chem., 1963, **28**, 590.
240. *J. K. Landquist,* J. C. S. Perkin I, 1976, 454.
241. *Cf. R. D. Brown,* J. Chem. Soc., 1956, 272; *J. Paleček, V Skala, and J. Kuthan,* Coll. Czech. Chem. Comm., 1969, **34**, 1110.
242. *J. P. Wibaut and J. R. Nicolai,* Rec. Trav. chim., 1939, **58**, 709; *H. J. den Hertog and J. P. Wibaut,* ibid., 1932, **51**, 381.
243. *M. M. Boudakian and-workers,* J. Heterocyclic Chem., 1967, **4**, 375, 377.
244. Для обзора см.: *H. J.-M. Dou, G. Vernin, and J. Metzger,* Bull. Soc. chim. France, 1971, 4593.
245. *K. C. Bass and P. Nababsing,* J. Chem. Soc. (C), 1970, 2169.
246. *R. A. Abramovitch and K. Kenaschuk,* Canad. J. Chem., 1967, **45**, 509.
247. *S. Goldschmidt and M. Minsinger,* Chem. Ber., 1954, 87, 956.

248. *F. Minisci and co-workers,* (а) Tetrahedron, 1971, **27**, 3573, (б) ibid., p. 3655; (в) J. C. S. Perkin II, 1972, 2034; (г) Tetrahedron Letters, 1970, 15; (е) ibid., 1973, 645.
249. *P. A. Claret and G. H. Williams,* J. Chem. Soc. (C), 1969, 146.
249а. *D. H. Hey, C. J. M. Stirling, and G. H. Williams,* J. Chem. Soc., 1965, 3963.
249б. *R. A. Abramovitch and J. G. Saha,* Tetrahedron, 1965, **21**, 3297.
249в. *R. A. Abramovitch and J. G. Saha,* J. Chem. Soc., 1964, 2175.
249г. *R. A. Abramovitch and M. Saha,* J. Chem. Soc. (B), 1966, 733.
249д. *J. Bonnier and J. Court,* Compt. rend. (C), 1967, **265**, 133.
249е. *H. J.-M. Dou and B. M. Lynch,* Bull. Soc. chim. France, 1966, 3815.
249ж. *P. J. Bunyan and D. H. Hey,* J. Chem. Soc., 1960, 3787.
249з. *Elofson, F. F. Gadallah, and K. F. Schulz,* J. Org. Chem., 1971, **36**, 1526.
250. *H. J.-M. Dou, G. Vernin, and J. Metzger,* Compt. rend. (C), 1971, **272**, 854; Bull. Soc. chim. France, 1971, 3553.
250а. *J.-M. Bonnier and J. Court,* Compt. rend. (C), 1967, **265**, 133 и цитированные там работы.
250б. *R. Dufournet, J. Court, and J.-M. Bonnier,* Bull. Soc. chim. France, 1974, 1112.
250в. *J. Court, S. Vidal, and J.-M. Bonnier,* Bull. Soc. chim. France, 1972, 3107.
251. *K. K. Chiou and H. H. Huag,* J. Chem. Soc. (C), 1969, 2758.
252. Для обзора ранних работ см.: G. Vernin, *H. J.-M. Dou, and J. Metzger,* Bull. Soc. chim. France, 1972, 1173.
253. *R. A. Abramovitch and G. Tertzakian,* Canad. J. Chem. 1965. **43**, 940.
254. *R. A. Abramovitch, D. H. Hey, and R. D. Mulley,* J. Chem. Soc., 1954, 4263.
255. *R. A. Abramovitch and K. A. H. Adams,* Canad. J. Chem., 1961, **39**, 2516.
256. *J. I. G. Cadogan and co-workers,* J. Chem. Soc., 1965, 4831.
257. *K. E. Wilzbach and D. J. Rausch,* J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 2178; cf. *O. L. Chapman, C. L. McIntosh and J. Pacansky,* ibid., 1973, **95**, 614.
258а. *M. G. Barlow, J. G. Dingwall, and R. N. Haszeldine,* J. C. S. Perkin I, 1973, 1542;
258б. Y. Kobayashi et al. Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1976, **24**, 2219.
259. *S. Captain and A. Lablache-Combier,* Chem. Comm., 1970, 1247; T. J. van Bergen and R. M. Kellogg, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 8451.
260. *R. C. De Selms and W. R. Schleigh,* Tetrahedron Letters, 1972, 3563 и цитированные там работы, *H. Furrer,* Chem. Ber., 1972, **105**, 2780; *E. Ager, G. E. Chivers, and H. Suschitzky,* J. C. S Perkin I, 1973, 1125.
261. *L. Kaplan, J. W. Pavlik, and K. E. Wilzbach,* J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 3283.
262. *A. R. Katritzky and H. Wilde,* J. C. S. Chem. Comm., 1975, 770.
263. *C. E. Loader and C. J. Timmons,* (а) J. Chem. Soc., (C), 1966, 1078, (б) ibid., 1967, 1457; (в) *P. L. Kumler and R. A.* Dybas, J. Org. Chem., 1970, **35**, 125, 3825.
264. *G. Galiazzo, P. Bortolus, and G. Cauzzo,* Tetrahedron Letters, 1966, 3717.
265. *H.-H. Perkampus and G. Kassebeer,* Annalen, 1966, **696**, 1.
266. *H. H. Perkampus* and *B. Behjati,* J. Heterocyclic Chem., 1974, **11**, 511.
267. *R. E. Doolittle and C. K. Bradsher,* Chem. and Ind. (London), 1965, 1631.
268. *J. L. R. Williams,* J. Org. Chem., 1960, **25**, 1839; *J. L. R. Williams, S. K. Webster, and J. A. Van Allan,* ibid., 1961, **26**, 4893.
269. *D. G. Whitten and Y. J. Lee,* Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 415.
270. *A. Fozard and C. K. Bradsher,* J. Org. Chem., (а) 1966, 31, 2346; (б) 1967, **32**, 2966.
271. *G. G. Spence, E. C. Taylor, and O. Buchardt,* Chem. Rev., 1970, 70, 231.
272. *F. Bellamy and J. Streith,* Heterocucles, 1976, **4**, 1391.
273. *T. Sasaki et al.,* J. Org. Chem., 1970, **35**, 426.
274. R. A. Abramovitch and T. Takaya, J. Org. Chem., 1973, 38, 3311.
275. *V. Snieckus and G. Kan,* Chem. Comm., 1970, 172.
276. *J. Streith et al.,* Bull. Soc. chim. France, 1969, 948.
277. *L. A. Paquette and G. Slomp,* J. Amer. Chem. Soc., 1963, **85**, 765; *E. C. Taylor and R. O. Kan,* ibid., p. 776; *M. Laing,* Proc. Chem. Soc., 1964, **343**.
278. *D. Bryce-Smith, A. Gilbert, and S. Krestonosich,* Tetrahedron Letters, 1977, 385.



279. *R. E. Lyle and P. S. Anderson,* Adv. Heterocyclic Chem., 1966, **6**, 45.
280. *P. T. Lansbury and J. O. Peterson,* J. Amer. Soc., 1963, **85**, 2236.
281. *F. Bohlmann,* Chem. Ber., 1952, **85**, 390.
282. *M. Ferles,* Chem. Abs, 1961, **55**, 24740.
283. *F. Liberatore, V. Carelli, and M. Cardellini,* Tetrahedron Letters, 1968, 4735.
284. *E. Booker and U. Eisner,* J. C. S. Perkin I, 1975, 929.
285а. *S. Yamada and co-workers,* Tetrahedron Letters, 1969, 3101.
285б. *A. Signor, A. R. Katritzky, and co-workers,* J. Chem. Soc. (B), 1670, 1567.
286. *R. M. Acheson and G. Paglietti,* J. C. S. Perkin I, 1976, 45.
287. *M. Ferles and J. Pliml,* Adv. Heterocyclic Chem., 1970, **12**, 43.
288. *O. Warburg, W. Christian, and A. Griese,* Biochem. Z., 1935, **282**, 157.
289. *B. Emmert,* Ber., (а) 1917, **50**, 31; (б) 1919, **52**, 1351.
290. *C. R. Smith,* J. Amer. Chem. Soc., 1924, **46**, 414.
291. *J. E. Colchester and J. H. Entwistle,* Brit. Pat. 1077367; U. S. Pat. 3478042 (Chem. Abs., 1968, **68**, 87175; 1970, **72**, 31627.
292. *A. T. Nielsen et al.,* J. Org. Chem., 1964, **29**, 2175.
293а. R. E. Lyle, in «Pyridine and its Derivatives», Supplement, ed. R. A. Abramovitch, Wiley, New York, 1974, vol. 1, p. 137;
293б. R. A. Abramovitch and G. M. Singer, ibid., p. 91.
294. *H. J. den Hertog and H. C. van der Plas,* Adv. Heterocyclic Chem., 1965, **4**, 122, и цитированные там работы.
295. *T. Kauffmann,* Angew. Chem. Interant. Edn., 1965, **4**, 543.
296. *R. W. Hoffmann,* «Dehydrobenzene and Cycloalkynes», Verlag Chemie, Weinheim, and Academic Press, New York, 1967, Chapter 6.
297. *H. J. den Hertog and H. C. van der Plas,* in «The Chemistry of Acetyleneś», ed. H G. Viehe, Marcel Dekker, New York, 1969, Chapter 17.
298. *G. W. J. Fleet and I. Fleming,* J. Chem. Soc. (C), 1969, 1758.
299. *D. J. Berry and B. J. Wakefield,* J. Chem. Soc. (C), 1969, 2342.
300. *B. J. Wakefield and co-workers,* J. Chem. Soc. (C), (а) 1969, 1973; (б) 1969, 2376; (в) 1971, 1227; (г) 1968, 2727.
301. *H. Heaney and co-workers,* J Chem. Soc. (C), 1969, 1908.
302. *H. L. Jones and D. L. Beveridge,* Tetrahedron Letters, 1964, 1577.
303. *J. A. Zoltewicz and C. L. Smith,* Tetrahedron, 1969, **25**, 4331.
304. *W. Adam, A. Grimison, and R. Hoffmann,* J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 2590.
305. *R. A. Abramovitch, G. M. Singer, and A. R. Vinutha,* Chem. Comm., 1967, 55; *J. A. Zoltewicz and G. M. Kauffmann,* J. Org. Chem., 1969, 34, 1405.
306. *T. Sasaki, K. Kanematsu, and M. Uchide,* Bull. Chem. Soc. Japan, 1971, **44**, 858.
307а. *M. Mallet, G. Quéguiner, and P. Pastour,* Compt. rend. (C), 1972, **274**, 719,
307б. *H. N. M. van der Lans and H. J. den Hertog,* Rec. Trav. chim., 1968, **87**, 549.
308. *T. Kauffmann et al.,* Angew. Chem. Internat. Edn., 1964, 3, 650.
309. *J. M. Kramer and R. S. Berry,* J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 1303.
310. *T. Kato and T. Niitsuma,* Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1965, **13**, 963.
311. *R. Peereboom and H. J. den Hertog,* Rec. Trav. chim., 1974, **93**, 281.
312. *J. A. Zoltewicz and C. Nisi,* J. Org. Chem., 1969, **34**, 765.
313. *H. Boer and H. J. den Hertog,* Tetrahedron Letters, 1969, 1943.
314. *R. Levine and W. W. Leake,* Science, 1955, **121**, 780.
315. *H. N. M. van der Lans, H. J. den Hertog, and A. van Veldhuizen,* Tetrahedron Letters, 1971, 1875.
316. *J. I. Jones,* J. Chem. Soc., 1950, 1392.
317. *W. Shive, E. G. Ballweber, and W. W. Ackermann,* J. Amer. Chem. Soc., 1946, **68**, 2144; *F. L. J. Sixma,* Rec. Trav. chim., 1952, **71**, 1124.
318. (а) *T. Zincke,* Annalen, 1904, **330**, 361; 1904, **333**, 296; (б) *W. König,* J. prakt. Chem. 1905, **70**, 19.
319. *W. König,* J. prakt. Chem., 1904, **69**, 105; *R. Oda and S. Mita,* Bull. Chem. Soc Japan. 1963, **36**, 103.
320. *J. Schnekenburger, D. Heber, and E. Heber-Brunschweiger,* Annalen, 1976, 1799

321. *T. Zincke and W. Würker,* Annalen, 1905, 338, 107; *S. S. Malhotra and M. C. Whiting,* J. Chem. Soc., 1960, 3812; *J. Kavalek et al.,* Coll. Czech. Chem. Comm., 1974, **39**, 2047, 2056.
322. *F. T. Boyle and R. Hull,* J. C. S. Perkin I, 1974, 1541.
323. *Y. Tamura et al.,* J. Heterocyclic Chem., 1972, **9**, 865.
324. *J. H. Blanch and K. Fretheim,* J. Chem. Soc. (C), 1971, 1892.
325. *W. König et al.,* J. prakt. Chem., 1965, **30**, 96.
326. *J. W. Streef and H. J. den Hertog,* Rec. Trav. chim., 1969, **88**, 1391.
327. *H. J. den Hertog and co-workers,* Tetrahedron Letters, 1966, 4325.
328. *H. N. M. van der Lans and H. J. den Hertog,* Tetrahedron Letters, 1973, 1887.
329. *W. D. Crow, M. N. Paddon-Row, and D. S. Sutherland,* Tetrahedron Letters, 1972, 2239 и цитированные там работы.
330. *W. D. Crow and co-workers,* Austral. J. Chem., 1975, **28**, (a) 1741, (b) 1763.
331. *C. Mayor and C. Wentrup,* J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 7467.
332. *W. D. Crow and C. Wentrup,* (a) Chem. Comm., 1969, 1387; (b) Tetrahedron, 1970, **26**, 3965.
333. *R. F. C. Brown and R. J. Smith,* Austral. J. Chem., 1972, **25**, 607.
334. *R. A. Abramovitch and B. W. Cue,* J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 1478.
335. *C. Thétaz and C. Wentrup,* J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 1258; *R. Harder and C. Wentrup,* ibid., 1259.
336. *R. A. Abramovitch and co-workers,* J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 415.
337. *A. R. Katritzky and J. M. Lagowski,* Adv. Heterocyclic Chem., 1963, **1**, 339.
338. *P. Beak et al.,* J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 171; *J. Frank and A. R. Katritzky.* J. C. S. Perkin II, 1976, 1428.
339. Сравните: *A. Gordon, A. R. Katritzky, and S. K. Roy,* J. Chem. Soc. (B), 1968, 556; *E. Spinner and G. B. Yeoh,* ibid., 1971, 279.
340а. *E. Spinner and J. C. B. White,* J. Chem. Soc. (B), 1966, 996;
340б. *J. P. Shoffner, L. Bauer, and C. L. Bell,* J. Heterocyclic Chem., 1970, **7**, 479.
341. (а) *A. R. Katritzky and R. E. Reavill,* J. Chem. Soc., 1965, 3825; (б) *E. Spinner,* ibid., 1962, 3127; (в) *E. Spinner,* ibid., 1962, 3119.
342. *N. Kornblum and G. P. Coffey,* J. Org. Chem., 1966, **31**, 3449; *H. Tueckelmann et al.,* ibid., 1967, **32**, 4040.
343а. *S. L. Shapiro, K. Weinberg, and L. Freedman,* J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 5140.
343б. *D. A. Prins,* Rec. Trav. chim., 1957, **76**, 58.
344. *N. Clauson-Kaas and co-workers,* Acta Chem. Scand., 1969, **23**, 1791.
345. *H. Meyer,* Monatsh., 1905, **26**, 1311.
346. *J. N. Gardner and A. R. Katritzky,* J. Chem. Soc., 1957, 4375.
347а. *C. J. Cavallito and T. H. Haskell,* J. Chem. Soc., 1944, **66**, 1166.
347б. *P. A. Singgih and M. J. Janssen,* Tetrahedron Letters, 1971, 4223; *I. Fleming and D. Philippides,* J. Chem. Soc. (C), 1970, 2426.
348. *A. McKilop, M. J. Zelesko, and E. C. Taylor,* Tetrahedron Letters, 1968, 4945.
349. *H. Bojarska-Dahlig and T. Urbanski,* Chem. Abs., 1954, **48**, 1337.
350. *E. C. Taylor, F. Kienzle, and A. McKilop,* J. Org. Chem., 1970, **35**, 1672.
351. *M. Hamer, and E. P. Lira,* J. Heterocyclic Chem. 1972, **9**, 215.
352. См. сс. 209, 231, а также *A. Albert and G. B. Barlin,* J. Chem. Soc., 1959, 2384; *D. J. Fry and J. D. Kendall,* ibid., 1951, 1716; *R. A. Jones and A. R. Katritzky,* ibid., 1958, 3610.
353. *H. L. Yale,* in «Pyridine and its Derivatives», Supplement, Wiley, New York, 1975, part 4, p. 189.
354. A. M. Comrie, J. Chem. Soc., 1963, 688.
355а. *A. E. Tschitschibabin, R. A. Konowalowa, and A. A. Konowalowa,* Ber., 1921, **54**, 814; *T. M. Sharp.* J. Chem. Soc., 1939, 1855.
355б. *A. E. Tschitschibabin and E. D. Ossetrowa,* Ber., 1925, **58**, 1708; *E. Koenigs, H. Friedrich, and H. Jurany,* ibid., 2571.
356. *A. E. Tschitschibabin and I. L. Knunjanz,* Ber., 1928, **61**, 427.
357. *R. Frampton, C. D. Johnson, and A. R. Katritzky,* Annalen, 1971, **749**, 12.
358. *R. A. Jones and A. R. Katritzky,* J. Chem. Soc., 1959, 1317; 1961, 378.



359. *A. W. Johnson, T. J. King, und J. R. Turner,* J. Chem. Soc, 1960, 1509; *P. Grammaticakis,* Bull. Soc. chim. France, 1959, 480; P. A. Lyon and C. B. Reese, J. C. S. Perkin I, 1974, 2645.
360. *B. W. Harris, M. D. Coburn, and E. P. Papadopoulos,* J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 845.
361. *H. Dorn, G. Hilgetag, and co-workers,* Chem. Ber., 1964, **97**, 695; Rec. Trav. chim., 1964, **83**, 189.
362. *M. Shur and S. S. Israelstam,* J. Org. Chem., 1968, **33**, 3015.
363. *W. L. Mosby,* J. Org. Chem., 1961, **26**, 1316.
364. *R. Adams and J. S. Dis,* J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 4618.
365. *I. Nas Hsu and B. M. Craven,* Acta Cryst., (B), 1974, **30**, 998.
366. *H. Tomisawa and H. Hongo,* Tetrahedron Letters, 1959, 2465; *C. L. Bell et al.,* J. Heterocyclic Chem., 1968, **5**, 859.
367. *N. Dennis, A. R. Katritzky, and Y. Takeuchi,* Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, **15**, 1.
368. *N. Campbell, A. W. Henderson, and D. Taylor,* J. Chem. Soc., 1953, 1281.
369. (а) *Cf. A. Kirpal and E. Reiter,* Ber., 1927, **60**, 664; (б) *R. Tiollais, G. Bouget, and H. Bouget,* Compt. rend. (C), 1962, **254**, 2597.
370. *A. P. Phillips,* J. Org. Chem., 1947, **12**, 333; *D. Jerchel and H. E. Heck,* Annalen, 1958, **613**, 171 и другие работы, цитированные в этих статьях.
371. *B. D. Shaw,* J. Chem. Soc., 1924, **125**, 1930; *B. D. Shaw and E. A. Wagstaff,* ibid., 1933, 77; *C. E. Kaslow and R. D. Stayner,* J. Amer. Chem. Soc., 1945, **67**, 1716.
372. *T. Kato and Y. Goto,* Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1963, **11**, 461.
373. *A. Kauffmann and L. G. Valette,* Ber., 1912, **45**, 1736; cf. *G. R. Bedford, A. R. Katritzky, and H. M. Wuest,* J. Chem. Soc., 1963, 4600.
374а. *R. Adams and S. Miyano,* J Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 3168;
374б. *M. H. Fisher and A. R. Matzuk,* J. Heterocyclic Chem., 1969, **6**, 775.
375. *O. F. Beumel, W. N. Smith, and B. Rybalka,* Synthesis, 1974, 43.
376. *R. B. Woodward and E. C. Kornfeld,* Org. Synth., Coll Vol. 3, 413 (*Р. Вудвард, Э. Корнфельд,* Синтезы орг. преп., М., Издатинлит, 1953, сб. 4., с. 587).
377. *J. P. Wibaut and J. W. Hey,* Rec. Trav. chim., 1953, **72**, 513, 522.
378. *C. Osuch and R. Levine,* J. Amer. Chem. Soc., 1956, **78**, 1723.
379. H. Pines and co-workers, J. Org. Chem., 1969, **34**, 2113, 2119; 1972, **37**, 27799 и цитированные там работы.
380. *E. T. Borrows and D. O. Holland,* Chem. Rev., 1948, **42**, 615.
381. *T. Cohen and G. L. Deets,* J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 932; *V. J. Traynelis and A. I. Gallagher,* J. Org. Chem., 1970, **35**, 2792; *R. Bodalski and A. R. Katritzky,* J. Chem. Soc. (B), 1968, 831.
382. *J. F. Vozza,* J. Org. Chem., 1962, **27**, 3856.
383. *J. I. G. Cadogan,* J. Chem. Soc., 1962, 4257.
384. *H. Wynberg, T. J. van Bergen R. M. Kellogg,* J. Org. Chem., 1969, **34**, 3175.
385. *P. Ribereau et al.,* Compt. rend., (C), 1975, **280**, 293.
386. *A. R. Hands and A. R. Katrizky,* J. Chem. Soc., 1958, 1754; *A. R. Katritzky and M. Kingsland,* ibid., (B), 1968, 862; *F. de Sarlo and J. H. Ridd,* ibid., (B), 1971, 712.
387. *W. H. F. Sasse.* Org. Synth., 1966, **46**, 5.
388. *F. Kuffner and F. Straberger,* Monatsh., 1957, **88**, 793.
389. *R. L. Frank and J. V. Crawford,* Bull. Soc. chim. France., 1958, 419.
390. *T. Talik, Z. Talik, and H. Ban-Oganowska,* Synthesis, 1974, 293, *J. I. G. Cadogan, D. A. Roy, and D. M. Smith,* J Chem. Soc. (C), 1966, 1249; *A. Roe and G. F. Hawkins,* J. Amer. Chem. Soc., 1947, **69**, 2443.
391. *J. P. Wibaut and L. G. Hecringa,* Rec. Trav. chim., 1955, **74**, 1003 и цитированные там работы.
392. *W. E. Parham and R. M. Piccirilli,* J. Org. Chem., 1977, **42**, 277.
393. *M. S. Raasch,* J. Org. Chem., 1962, **27**, 1406; *Y. Kobayashi and E. Chinen,* Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1967, **15**, 1896.
394. *A. Kirpal and W. Böhm,* Ber., 1932, **65**, 680.
395. *E. Ochiai and H. Mitarashi,* Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1963, **11**, 1084, 1586.

396. *H. J. den Hertog, C. H. Henkens, and J. van Koon,* Rec., Trav. chim., 1952, **71**, 1145.
397. *C. Rath,* Annalen, 1931, **486**, 95.
398. *J. H. Boyer et al.,* J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 5298.
399. *M. Tišler,* Synthesis, 1973, 123 и цитированные там работы.
400. *R. A. Abramovitch and A. R. Vinutha,* J. Chem. Soc. (C), 1969, 2104.
401. Для обзора см: *S. A. Harris, E. E. Harris, and R. W. Burg,* Kirk-Othmer Encyclopaedia of Chemical Technology, 2nd Edition, Interscience, New York, 1968, vol. 16, p. 806.
402. *E. P. Hart,* J. Chem. Soc., 1952, 4540; *R. H. Callighan and M. H. Wilt,* J. Org. Chem., 1961, **26**, 4912
403а. *B. E. Hackley and co-workers,* J. Org. Chem., 1970, **35**, 841;
403б. *T. Slebodzinski et al.,* Przemysl Chem., 1969, **48**, 90 (Chem. Abs., 1969, **71**, 38751); *T. Banas and Z. Skrowaczewska,* Rocznili Chem., 1969, **43**, 739.
404. *V. Boekelheide and W. J. Linn,* J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 1286.
405. V. M. Mićović and M. Lj. Mihailović, Rec. Trav. chim., 1952, **71**, 970; *H. Rutner and P. E. Spoerri,* J. Org. Chem., 1963, **28**, 1898; *G. Quéguiner and P. Pastour,* Bull., Soc. chim France, 1968, 4117; 1969, 3678.
406. *H. C. Brown and B. C. Subba Rao,* J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 5377; *Л. И. Захаркин, Д. Н. Маслин, В. В. Гавриленко.* ЖОрХ, 1966, **2**, 2197
407. *G. Hesse and R. Schrödel,* Annalen, 1957, **607**, 24.
408а. *F. B. LaForge,* J. Amer. Chem. Soc., 1928, **50**, 2477, 2484.
408б. *P. C. Teague, A. R. Ballentine, and G. L. Rushton,* ibid., 1953, **75**, 3429.
409. *J. P. Wibaut et al.,* Rec. Trav. chim., 1951, **70**, 962, 989, 1054.
410. *C. F. Koelsch,* J. Org. Chem., 1945, **10**, 34, и цитированные там работы.
411. *F. J. Villani, M. S. King, and D. Papa,* J. Org. Chem., 1952, **17**, 249; *F. J. Villani and M. S. King,* Org. Synth., 1957, **37**, 6 (*Ф. Виллани, М. Кинг,* Синтезы орг. преп. М., Издатинлит, 1959, сб. 9, 12).
412. *H. P. Stephenson and H. Sponer,* J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 2050.
413. *H. Meyer,* Ber., 1903, **36**, 616.
414. *F. Brody and P. R. Ruby,* in «Pyridine and its Derivatives», ed. E. Klingsberg, Interscience, New York, 1960, part. 1, p. 99, *N. S. Boodman et al.,* ibid., Supplement, ed. R. A. Abramovitch, Wiley, New York, 1974, part. 1, p. 183.
415. *P. Baumgarten,* Ber., 1924, **57**, 1622; *Z. Arnold,* Experientia, 1959, **15**, 415.
416. *I. C. I. Ltd.,* Brit. Pats, 1 077 573; 1 099 642; 1 102 261 (Chem. Abs., 1968, **68**, 87 175; **69**, 27 263, 27 266); Belg. Pat. 639 512 (Chem. Abs., 1966, **65**, 7153).
417. *E. Knoevenagel,* Annalen, 1894, **281**, 25; *Yu. I. Chumakov and V. P. Shershtyuk,* Tetrahedron Letters, 1965, 129.
418. *T. B. Windholz, L. H. Peterson, and G. J. Kent,* J. Org. Chem., 1963, **28**, 1443.
419. *M. Chauvelier,* Bull. Soc. chim. France, 1949, 611; 1954, 734.
420. *I. E. El-Kholy, M. M. Mishrikey, and R. F. Atmeh,* J. Heterocyclic Chem., 1973, **10**, 665.
421. *Ф. Я. Первеев, Н. В. Кошмина,* ЖорХ, 1968, 4, 177; 1969, 5, 1334. *J. Liebscher and H. Hartmann,* Z. Chem., 1973, **13**, 342.
422. *A. Dornowand A. Machens,* Chem. Ber., 1947, **80**, 502.
423. *O. Mumm and O. Böhme,* Ber., 1921, **54**, 726.
424. *E. Breitmaier, S. Gassemnann, and E. Bayer,* Tetrahedron, 1970, **26**, 5907; *G. Bouchon, K.-H. Spohn, and E. Breitmaier,* Chem. Ber., 1973, **106**, 1736.
425. *A. Dornow and E. Neuse,* Arch. Pharm, 1955, **288**, 174.
426. *S. A. Harris and K. Folkers,* J. Amer. Chem. Soc., 1939, **61**, 1245.
427. *R. L. Frank and R. P. Seven,* J. Amer. Chem. Soc., 1949, **71**, 2629.
428. *F. Bohlmann and D. Rahtz,* Chem. Ber., 1957, **90**, 2265.
429. J. Thesing and A. Müller, Chem. Ber., 1957, **90**, 711.
430. *F. W. Bergstrom,* Chem. Rev., 1944, **35**, 94; *J. A. Berson and E. Brown* J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 444; *T. Channat and U. Eisner,* J. C. S. Perkin I, 1975, 926.
431. R. L. Frank and co-workers, J. Amer. Chem. Soc., 1946, **68**, 1368; A. E. Tschitschibabin and co-workers, J. prakt. Chem., 1924, **107**, 132; Bull. Soc. chim. France, 1936, **3**, 772; 1937, **4**, 1826.
432. *J. D Butler,* J. Catalysis, 1966, **6**, 26.



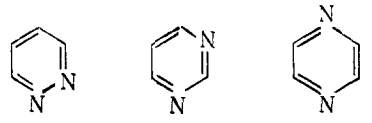
433. Сравните: *F. E. Cislak and W. R. Wheeler,* U. S. Pat. 2 807 618 (Chem. Abs., 1958, **52**, 2932).
434. *J. Veich.* Brit. Pat. 1 135 854 (Chem. Abs., 1969, **70**, 47310).
435. *K. R. Hargrave,* Brit. Pat., 963 887 (Chem. Abs., 1964, **61**, 9472); A. Tamono and M. Doya, Brit. Pat. 1 141 526 (Chem. Abs., 1969, **70**, 106 396).
436. *L. E. Cooper and K. R. Hargrave,* Brit. Pat. 968946 (Chem. Abs, 1964, **61**, 13 289).
437. *R. S. Monson and A. Baraze,* Tetrahedron, 1975, **31**, 1145; J. Org. Chem., 1975, **40**, 1672.
438. W. Reppe and co-workers, Annalen, 1956, **601**, 128.
439. *G. Simchen and G. Entenmann,* Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 119.
440. *E. L. Little et al.,* J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 2833; *F. Johnson et al.,* J. Org. Chem., 1962, **27**, 2473.
441. *T. Stensrud, E. Bernatek, and M. Johnsgaard,* Acta Chem. Scand., 1971, **25**, 523 и цитированные там работы.
442. *C. R. Hauser and C. J. Eby,* J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 728; *J. F. M. Wajon and J. F. Arens,* Rec. Trav. chim., 1957, **76**, 65.
443. *C. Kahima et al.,* Bull. Chem. Soc. Japan, 1969, **42**, 2389.
444. *J. W. Ducker and M. J. Gunter,* Austral. J. Chem., 1973, **26**, 2567.
445. *A. S. Alvarez-Insua, M. Lora-Tamayo,* and J. L. Soto, J. Heterocyclic Chem., 1970, **7**, 1305.
446. *W. Ramsay,* Phil. Mag., 1876, (v), **2**, 269.
447. *H. Bönnemann, R. Brinkmann, and Schenkluhn,* Synthesis, 1974, 575; *Y. Wakatsuki and H. Yamazaki,* ibid., 1976, 26.
448. *J. C. Jagt and A. M. van Leusen,* Rec. Trav. chim., 1973, **92**, 1343.
449. *R. Fuks, Tetrahedron,* 1970, **26**, 2161; cf. *J. H. MacMillan and S. S. Washburne,* J. Org. Chem., 1973, **38**, 2982.
450. *P. Hong and H. Yamazaki,* Synthesus, 1977, 50.
451. *J. Becher and E. G. Frandsen,* Acta Chem. Scand., (B), 1976, **30**, 863; Tetrahedron, 1977, **33**, 341.
452. *K. Aso and co-workers,* Chem. Abs., 1940, **34**, 431, 3273, 6278; *W. Gruber,* Canad. J. Chem. 1953, **31**, 564 и цитированные там работы.
453. *N. Clauson-Kaas and co-workers,* Acta Chem. Scand., (a), 1956, **10**, 1603; 1967, **21**, 1104; (б) 1969, **23**, 1785; (в) 1955, **9**, 17, 23, 30; 1960, **14**, 938.
454. *K. G. Lewis and C. E. Mulquiney,* Chem. and Ind. (London), 1968, 1249.
455. *G. Stork and co-workers,* J. Org. Chem., 1971, **36**, 2784.
456. *W. Dithey and H. Dierichs,* J. prakt. Chem., 1935, **144**, 1.
457. *A. T. Balaban,* Tetrahedron, 1968, **24**, 5059; 1970, **26**, 739.
458. *K. Heyns and G. Vogelsang,* Chem. Ber., 1954, **87**, 1337; *J. Fried and R. C. Elderfield,* J. Org. Chem., 1941, **6**, 566.
459. *J. A. Van Allan et al.,* J. Heterocyclic Chem., 1971, **8**, 919.
460. (а) *E. R. Alexander, A. B. Herrick, and T. M. Roder,* J. Amer. Chem. Soc., 1950, **72**, 2760; (б) *F. S. Baker et al.,* Chem. and Ind (London), 1969, 1344; (в) *R. L. Jones and C. W. Rees,* J. Chem. Soc. (C), 1969, 2249, 2255.
461. *Для обзора см. М. Я. Карпейский, В. Л. Флорентьев,* Усп. хим., 1969, **38**, 1244.
462. *R. A. Firestone, E. E. Harris, and W. Reuter,* Tetrahedron, 1967, **23**, 943.
463. Takeda Chemical Industries, Fr. Pat. 1 400 843 (Chem. Abs., 1965, **63**, 9922).
464. *T. Jaworski and S. Kwjatkowski,* Roczniki Chem., 1970, **44**, 555.
465. *E. Buschmann and W. Steglich,* Angew. Chem. Internat. Edn., 1974, **13**, 484.
466. *H. Neunhoeffer and G. Werner,* Annalen, (a) 1973, 437; (b) 1974, 1190; (c) 1972, **761**, 39.
467. *H. Neunhoeffer and H.-W. Frühauf,* Annalen, 1972, **758**, 120.
468. *W. Dithey et al.,* Ber., 1935, **68**, 1159; *T. Jaworski and co-workers,* Roczniki Chem., 1953, **27**, 468; 1967, **41**, 1521.
469. *R. G. Pews, E. B. Nyquist, and F. P. Corson,* J. Org. Chem., 1970, **35**, 4096.

## 16.2. ДИАЗИНЫ И БЕНЗОДИАЗИНЫ

*А. Е. А. Портер (University of Stirling)*

### 16.2.1. ВВЕДЕНИЕ

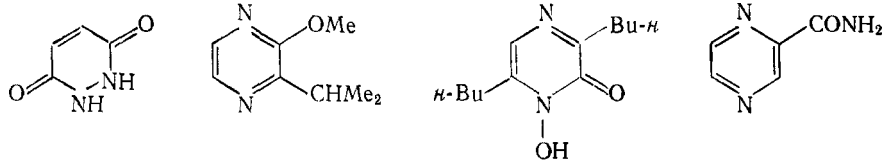
Диазинами называют группу соединений, формально производимых от бензола при замене двух атомов углерода кольца на атомы азота. Очевидно, что возможны три изомерных диазина с 1,2-, 1,3- и 1,4-расположением атомов азота; их называют соответственно пиридазином (**1**), пиримидином (**2**) и пиразином (**3**).



(1) (2) (3)

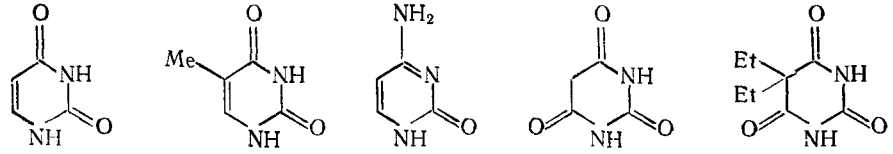
В природных продуктах пиридазины пока не обнаружены, и это неудивительно, поскольку химические соединения, содержащие два связанных атома азота, в природе вообще немногочисленны. Некоторые пиридазины нашли практическое применение, например гидразид малеиновой кислоты (**4**) применяют как селективный регулятор роста растений.

Многие производные пиразина встречаются в природе. Метоксипиразины типа (**5**) входят в состав душистых веществ сладкого перца, гороха и многих других стручковых растений. Производным 1-гидроксипиразинона-2 является антибиотик аспергилловая кислота (**6**). Многие пиразины применяют как медикаменты; типичный их представитель — синтетический пиразинамид (**7**), широко используемый в качестве противотуберкулезного средства.



(4) (5) (6) (7)

Пиримидины — самые распространенные соединения семейства диазинов; урацил (**8**), например, входит в состав РНК, тимин (**9**) — в ДНК, а цитозин (**10**) — в оба типа нуклеиновых кислот. Скелет пиримидина присутствует во многих других природных



(8) (9) (10) (11) (12)



*Таблица 16.2.1. Физические свойства диазинов*

| Характеристика | Пиридазин | Пиримидин | Пиразин |
|---|---|---|---|
| Т. пл., °С | —6,4 | 22,5 | 54 |
| Т. кип., °С | 207 | 124 | 121 |
| $pK_a$ [1a] | 2,33 | 1,30 | 0,65 |
| Дипольный момент, D [16] | 3,94 | 2,10 | 0 |
| $\lambda_{макс}$, нм | 246; 340 | 243; 298 | 260; 328 |

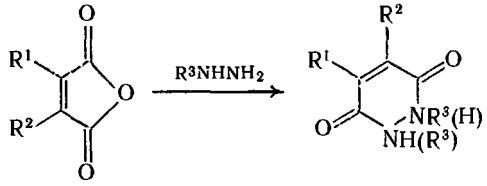
соединениях, например в витамине $B_1$ (тиамине), и входит во многие синтетические производные, такие как барбитуровая кислота (**11**) и снотворные средства типа веронала (**12**).

Сводка физических свойств незамещенных диазинов приведена в табл. 16.2.1.

### 16.2.2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПИРИДАЗИНОВ

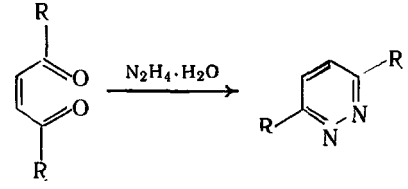
Большая часть синтезов пиридазинового кольца основана на присоединении гидразина и его производных к углеродной цепочке с соответствующими заместителями в положениях 1, 4 [1, 2]. Конденсации производных гидразина с 1,4-диацилэтиленами [3], производными малеинового ангидрида [4], 4-альдегидо- или 4-кетокислотами [5], бутенолидами [6], 2-бром- или 2-гидрокси-1,4-дикарбонильными соединениями [7], а также производными дигидрофурана [8] приводят к образованию пиридазиновых колец.

Главное преимущество синтезов с малеиновым ангидридом {схема (1)} и его производными или с 1,4-диацилэтиленами {схема (2)} состоит в том, что получающийся пиридазин не требует дальнейшего окисления, хотя первый путь в зависимости от



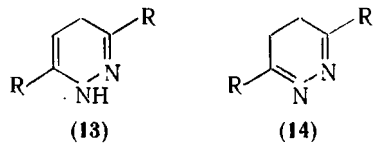
(1)

условий может привести к многочисленным побочным продуктам, вплоть до линейных производных N-аминомаленнимида.



(2)

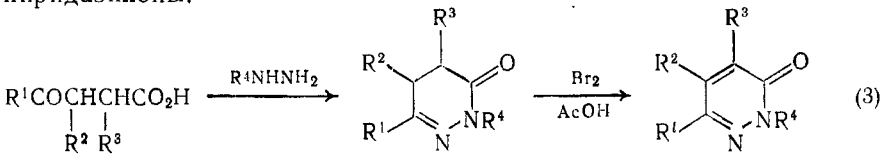
1,4-Дикетоны реагируют с гидразином и его производными, образуя 1,4- **(13)** или 4,5-дигидропиридазины **(14)**, часто неустойчивые и быстро окисляющиеся или диспропорционирующиеся при перегонке в соответствующие пиридазины. 1,4-Кето или -альдегидокислоты также легко конденсируются с гидразином и его производными, давая дигидропиридазины {схема (3)}, которые можно окислить бромом в уксусной кислоте в соответствующие пиридазиноны.



**(13)**

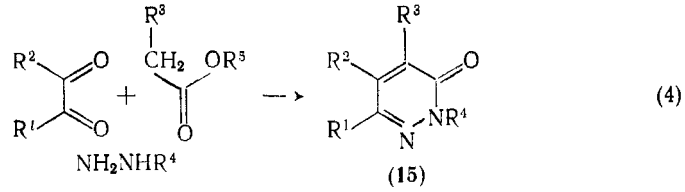


**(14)**



(3)

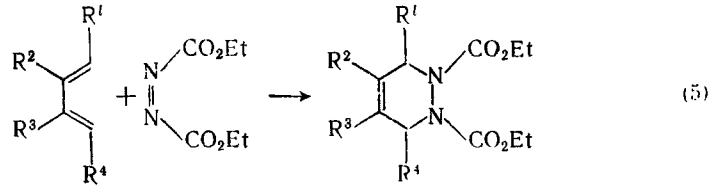
Удобным методом синтеза 3(2*H*)-пиридазинонов **(15)** служит реакция α-дикетонов с производными гидразина в присутствии сложного эфира, содержащего активную метиленовую группу {схема (4)} [9]. Предложены два механизма процесса: образование моногидразона дикетона и последующая конденсация с эфиром или образование гидразида кислоты и дальнейшая его конденсация с кетоном.



(4)

**(15)**

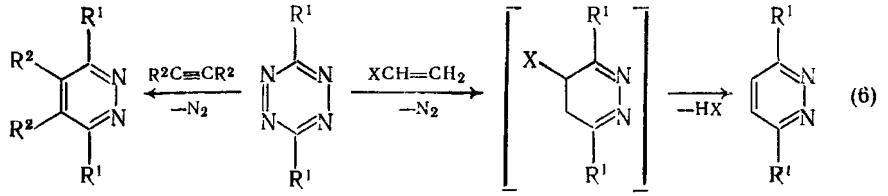
Для построения пиридазинового цикла часто применяют еще два метода, и оба они основаны на реакциях [4 + 2]-циклоприсоединения. Так, при взаимодействии бутадиена и его производных с азодикарбоновым эфиром образуются тетрагидропиридазины {схема (5)}, которые после декарбоксилирования можно окислять в соответствующие пиридазины. Другой вариант — это



(5)



реакции циклоприсоединения тетразинов к ацетиленам или олефинам, что соответственно приводит к образованию пиридазинов

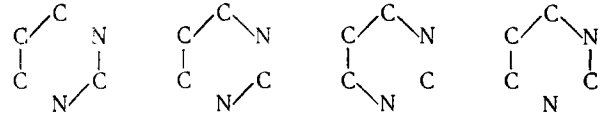


(6)

или дигидропиридазинов {схема (6)}. Если олефин содержит заместитель X, легко отщепляемый в виде HX, реакция непосредственно дает производные пиридазина. Реакция с богатыми электронами олефинами идет чрезвычайно легко; глубокая красная окраска тетразина пропадает сразу же, и одновременно выделяется азот.

### 16.2.3. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПИРИМИДИНОВ

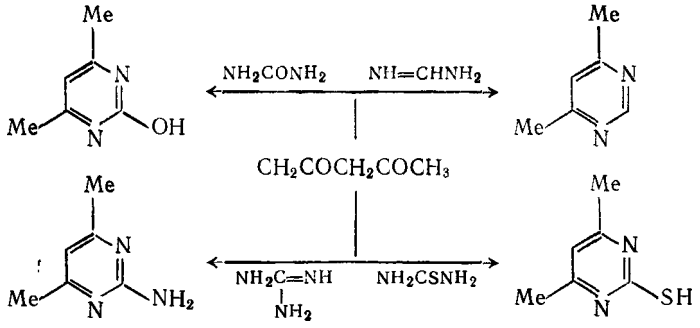
Биологическая важность производных пиримидина обусловила значительный интерес к их синтезу, и на эту тему появилось много подробных обзоров [10, 11]. Стратегия синтеза включает четыре основных направления, основанных на конденсации двух фрагментов, как показано в **(16)** — **(19)**. Чаще всего, по-видимому, применяют принцип, представленный символикой **(16)**, т. е.



**(16)** **(17)** **(18)** **(19)**

конденсацию звена из трех углеродных атомов с фрагментом N—C—N, так как она прямо приводит к пиримидиновому кольцу. Такой прием называют «обычным синтезом» [10] из-за его общей применимости для получения широкого круга пиримидиновых производных. Особая ценность этого синтеза связана с тем, что фрагмент из трех атомов углерода может иметь один или два таких заместителя, как альдегидная, кетонная, сложноэфирная или нитрильная группы. Применяют β-диальдегиды (или их эквивалент), β-кетоальдегиды, β-кетоэфиры, малоновый эфир, β-альдегидо- или β-кетонитрилы и много других комбинаций указанных групп или их производных. В качестве азотсодержащего фрагмента можно использовать амидин, мочевину, тиомочевину или гуанидин; прекрасным примером может служить ацетилацетон, который легко вступает в реакцию с формамидином [12], гуанидином [13], мочевиной [14] или тиомочевиной [15], образуя соответствующие 4,6-диметилпиримидины {схема (7)}.

На практике эта реакция существенно ограничена тем, что не все возможные комбинации реагентов приводят к желаемому продукту, как показывает пример малонового альдегида, который не конденсируется с формамидином в пирамидин. Часто, однако, все же удается добиться превращения по такому типу путем подбора реакционных условий и/или реагентов. Так, 1,1,3,3-тетраэтоксипропан, легко доступный предшественник малонового альдегида, реагирует с формамидом над оксидом алюминия при 200°, образуя пиримидин с выходом 70 %.

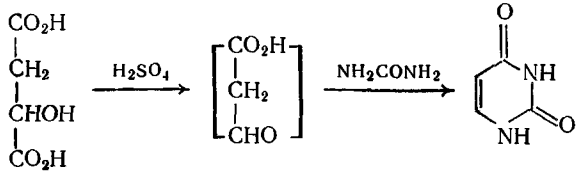



(7)

Реакции с участием β-диальдегидов и β-альдегидокетонов используют для получения незамещенных и замещенных в положении 4 пиримидинов.

Еще одно преимущество β-дикарбонильных соединений связано с кислотностью их α-протона: она позволяет легко вводить новые заместители и расширяет возможности функционализации пиримидинового кольца. Например, из нитромалонового и фенилмалонового альдегидов с мочевиной легко получают 2-гидрокси-5-нитропиримидин и 2-гидрокси-5-фенилпиримидин.

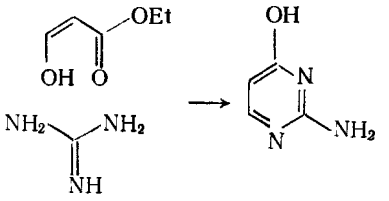
Особенно важен синтез пиримидинов из β-альдегидо- и β-кетоэфиров, потому что этим способом лучше всего синтезировать тимин, урацил и их производные. Попытки ввести в реакцию с мочевиной этиловый эфир формилуксусной кислоты были мало успешны, но если формилуксусную кислоту генерировать *in situ*, окислительным декарбоксилированием яблочной кислоты, то при реакции с мочевиной можно получить с небольшим выходом урацил [16] {схема (8)}. Аналогичным способом был синтезирован и тимин [17]. С гуанидином эфиры формилуксусной кислоты реагируют в отличие от предыдущего легко и дают производные




(8)

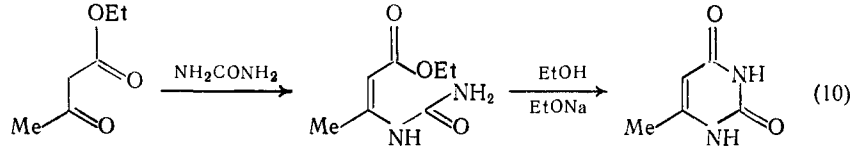


изоцитозина [18] {схема (9)}. Замещенные β-альдегидоэфиры широко применяют в синтезе 5-замещенных производных тимина.



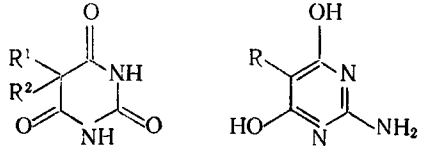

(9)

β-Кетоэфиры, как правило, реагируют с амидинами, мочевиной и т. д. с исключительной легкостью; реакция здесь обычно идет в две стадии. Ацетоуксусный эфир образует с мочевиной первичное уреидосоединение, которое затем {схема (10)} при обработке этилатом натрия может замыкать цикл.




(10)

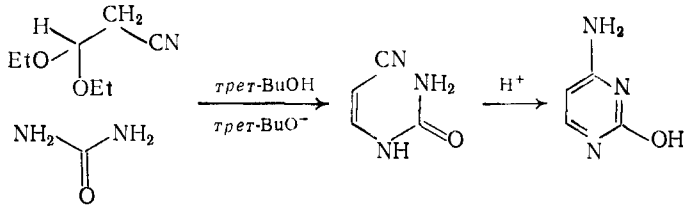
По-видимому, самый популярный пример «общего синтеза»— это реакция производных малонового эфира с фрагментом N—C—N соединений типа мочевины, что прямо приводит к производным барбитуровой кислоты и к другим важным замещенным пиримидинам. Барбитуровая кислота (**11**) впервые была получена в 1878 г. конденсацией малоновой кислоты с мочевиной в присутствии хлороксида фосфора, но в настоящее время эта методика вытеснена этилатным методом [19]. Производные замещенного малонового эфира реагируют в этих условиях, давая многочисленные важные лекарственные препараты барбитурового ряда: люминал (**20**, $R^1$ = Et, $R^2$ = Ph), нембутал (**20**, $R^1$ = Et, $R^2$ = 2-метилбутил), амитал (**20**, $R^1$ = Et, $R^2$ = изоамил) и секонал (**20**, $R^1$ = аллил, $R^2$ = 1-метилбутил),— все получены этим путем.




**(20)** **(21)**

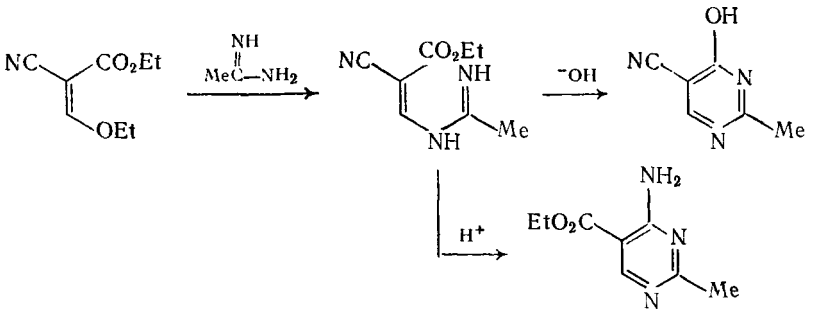
Тиомочевина реагирует аналогично, хотя и в измененных условиях. В типичном случае алкил- и диалкилмалонаты, по-видимому, быстрее вступают в реакцию с тиомочевиной, чем с мочевиной. Легкость взаимодействия производных малонового эфира с гуанидином выражается в относительно коротком времени реакции, необходимом для образования 2-амино-4,6-дигидроксипиримидина (**21**).

Как важную модификацию общего синтеза можно рассматривать применение трехуглеродного фрагмента, содержащего нитрильную группу. Типичный пример такого соединения представляют β-альдегидонитрилы и производные цианоуксусной кислоты. Главное их преимущество в том, что таким образом обеспечивается прямое введение аминозаместителя в положение 4 и/или 6 пиримидинового кольца. В своей простейшей форме цианоацетальдегид (в виде диэтилацеталя) реагирует с мочевиной, давая в две стадии {схема (11)} 4-амино-2-гидроксипиримидин (цитозин). Этим способом получен и ($^{15}$N]цитозин.



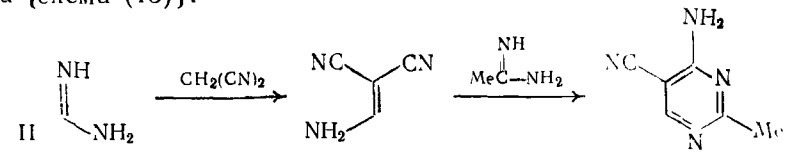

(11)

Этиловый эфир этоксиметиленцианоуксусной кислоты применяли в качестве альдегидонитрила, но в принципе его можно использовать как эфиронитрил, эфироальдегид или альдегидонитрил; продукт реакции в основном определяется ее условиями. Конденсация с амидинами протекает через стадию выделяемого интермедиата, который может далее циклизоваться двумя путями {схема (12)}; этот метод с большим успехом применен в синтезе 5-замещенных производных цитозина.




(12)

β-Динитрилы типа малононитрила ведут себя аномально. Конденсация малононитрила с такими амидинами, как формамидин или бензамидин, приводит к 4-амино-5-цианопиримидинам, по-видимому, через промежуточную стадию аминометиленмалононитрила {схема (13)}.



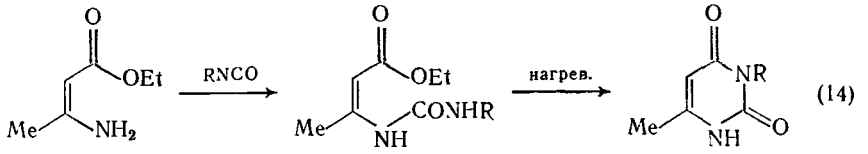

(13)



Другие важные методы синтеза пиримидинов основаны на стратегии, представленной символиками (17), (18) и (19); существуют также разнообразные более частные и менее применяемые способы. Несмотря на то что синтез по (16) носит более общий характер, чем превращения по стратегиям (17), (18) и (19), эти методы дополняют друг друга, и их не следует считать менее важными.

В основе синтезов типа (17) лежит конденсация β-циано- или β-ациленамина с соответствующим C—N-содержащим фрагментом (фрагмент N—C—C—C легко доступен прямым аминированием производных этоксиметиленмалонового эфира).

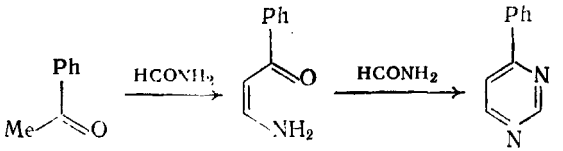
С этой целью применяли многие содержащие C—N структуры, например этиловый эфир аминокротоновой кислоты чрезвычайно легко реагирует с фенилизоцианатом или метилизоцианатом [20], образуя промежуточное уреидопроизводное, которое циклизуется при обработке основаниями {схема (14)}.




(14)

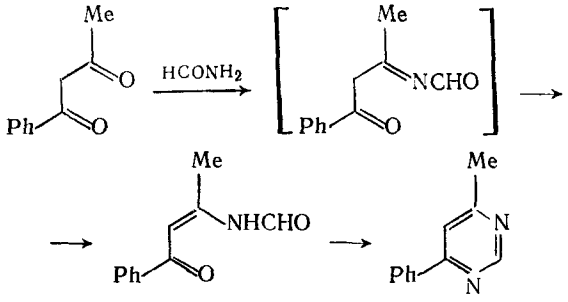
Аналогичная процедура с насыщенными β-аминокетонами приводит к дигидропиримидинам, которые можно окислять в соответствующие пиримидины последовательным бромированием и дегидробромированием. Применяют и другие содержащие C—N фрагменты, в том числе имидоэфиры [21], имидоилгалогениды [22], амиды и тиоамиды [23]; потенциальные возможности этих реакций, по-видимому, далеко не исчерпаны.

Во многих случаях ациленамины не выделяют, а генерируют *in situ* в ходе реакции: так, малононитрил дает с амидином промежуточный β-аминометиленмалононитрил {см. схему (13)}, который затем реагирует со вторым эквивалентом амидина, образуя 4-аминопиримидин. Таким же образом, через стадию енаминокетона, который можно выделить, реагирует с активными метиленовыми соединениями формамид [10]. β-Енаминокетоны в присутствии избытка $HCONH_2$ циклизуются в пиримидины, при этом формамид играет роль фрагмента C—N. Ацетофенон дает с формамидом 4-фенилпиримидин {схема (15)}, однако такая конденсация не имеет общего характера, так как многие другие амиды, в частности ацетамид и тиоацетамид, не способны к подобным превращениям. Необходимо, кроме того, активирование



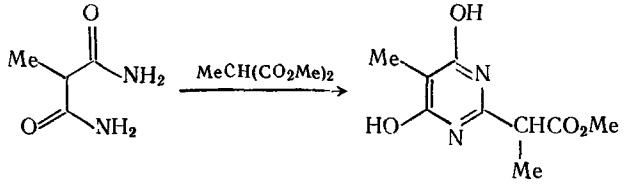

(15)

метиленовой группы, например фенильным заместителем, иначе простые кетоны или нитрилы в реакцию не вступают. Очень близка к этим примерам реакция β-дикетонов с избытком формамида {схема (16)}, также идущая через выделяемый ациленамин [24].



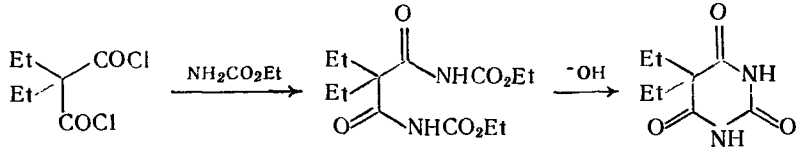
(16)

Группа синтезов типа (18) в принципе основана на конденсации фрагмента, содержащего один С-атом, с производными 1,3-диаминопропана, но чаще 1,3-диамины применяют в высшей степени окисления, в виде производных диамида малоновой кислоты. Типичный пример такого рода — реакция малондиамида и сложного эфира типа малонового эфира [25] с образованием производного 4,6-дигидроксипиримидина {схема (17)}. В эту конденсацию вступают также муравьиный эфир [26], формамид, ацетамид, $CS_2$ [27] и карбонаты [28]. Вместо диамида малоновой кислоты можно использовать малонилхлорид, и хотя эти реакции, строго



(17)

говоря, не совсем сопоставимы, хлорангидрид диэтилмалоновой кислоты реагирует с уретаном, образуя диэтилбарбитуровую кислоту {схема (18)}. Диамидины малоновой кислоты [29] сходным образом превращаются в диамиды и при конденсации с формиатами дают 4,6-диаминопиримидины.

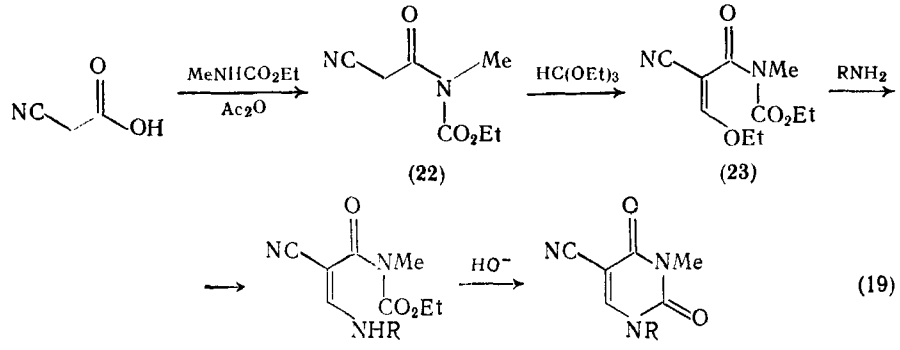


(18)

Синтезы типа (19) не имеют общего значения, но применяются в некоторых случаях для получения производных урацила и тимина; одним из лучших примеров этого рода служит, вероятно,

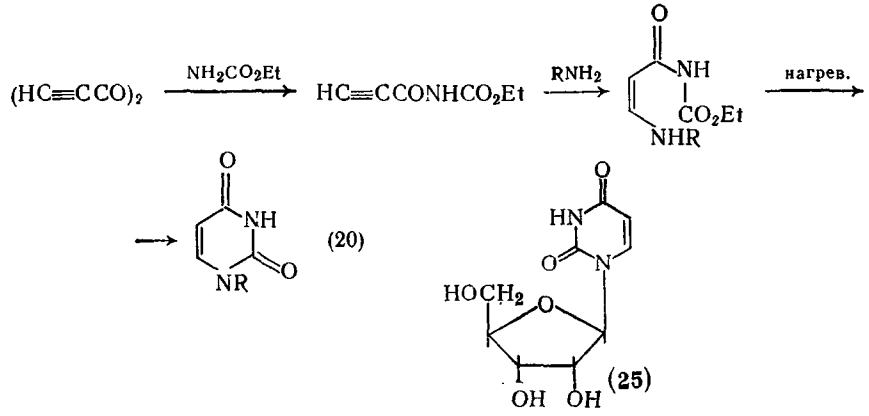


синтез Шоу [30]. Выбор методики зависит от того, необходим ли заместитель в положении 5 пиримидинового кольца или это положение должно оставаться свободным. Конденсация цианоуксусного эфира с N-метилуретаном в ацетангидриде {схема (19)} приводит к амиду (22), из которого реакцией с формальдегидом или этилортоформиатом получают енольный эфир (23). Реакция (23) с амином, а затем катализированная основанием циклизация приводят [31] к 5-цианопиримидину (24).



(19)

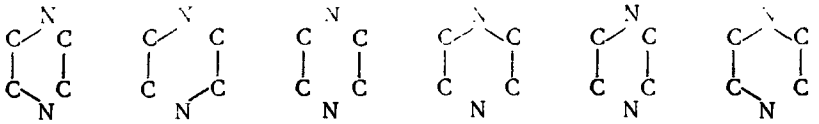
Методика синтеза не замещенных в положении 5 пиримидинов



исходит из пропиолового ангидрида {схема (20)}. Эта реакция имеет большое значение, потому что при $RNH_2$ = трибензилрибозамин так можно получать нуклеозид уридин (25) [30].

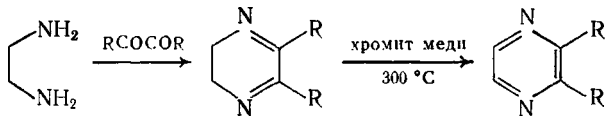
### 16.2.4. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПИРАЗИНОВ

Согласно [32], синтезы пиразинов разделяют на шесть основных типов (26) — (31), из которых наиболее существенны (26) и (27).



(26) (27) (28) (29) (30) (31)

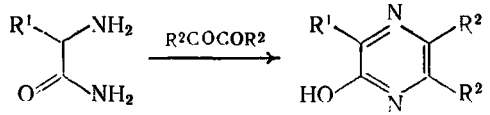
Синтезы типа (26) изображают один из классических подходов к синтезу пиразинов и их аннелированных аналогов; реакция обычно протекает в две раздельные стадии. Так, 1,2-диаминоэтан дает в конденсации с 1,2-дикетонами промежуточный дигидропиразин {схема (21)}. Такие дигидропиразины, как правило, в отсутствие активирующих заместителей очень устойчивы к окислению. В типичном примере окисление в соответствующий пиразин



(21)

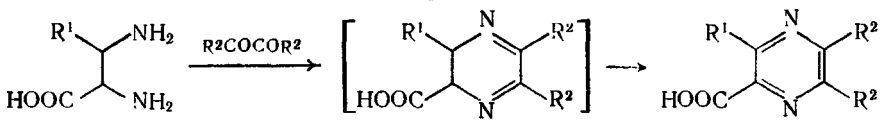
проводят над хромитом меди при 300 °С. Этот метод, по-видимому, представляет общий способ синтеза алкил-, арил- и арилалкилпиразинов, например реакция 1,2-диаминопропана с бутандионом-2,3 дает 5,6-дигидро-2,3,5-триметилпиразин, который превращается в 2,3,5-триметилпиразин в несколько более мягких условиях — автоокислением над плавленым КОН [33].

Простой вариант этого метода с успехом использован для синтеза некоторых функциональных производных. Гидроксипиразины, непосредственные предшественники некоторых важных метоксипиразинов с ароматным запахом [34], получены конденсацией амидов α-аминокислот с α-дикетонами {схема (22)}; применяя соответствующие амидины α-аминокислот, например аминоацетамидин, можно получить аминопиразины.



(22)

Пиразинкарбоновые кислоты синтезируют аналогичными методами, включая реакцию 1,2-диаминокислот с α-дикетонами {схема (23)} с последующим окислением промежуточных 5,6-дигидропиразинов кислородом воздуха [35].

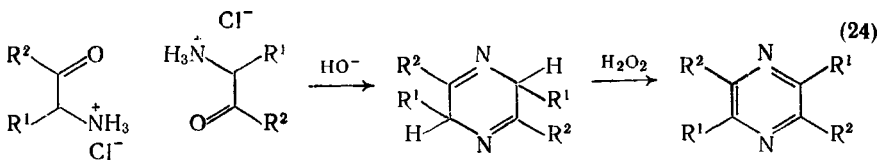


(23)

Синтезы (27) в общем виде представляют димеризацию α-ациламиносоединений, например автоконденсацию двух молекул

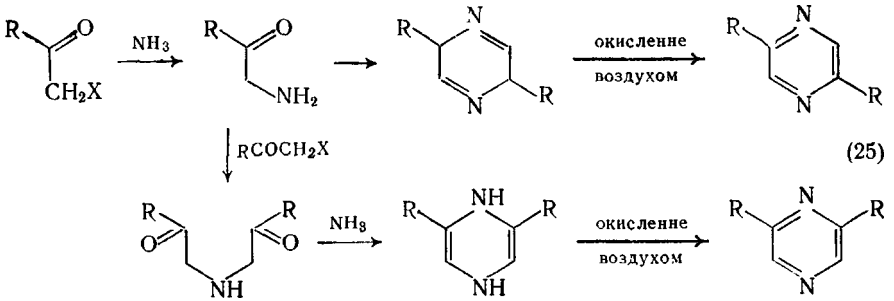


α-аминокетона. И здесь реакция обычно идет в две стадии {схема (24)} с промежуточным образованием 2,5-дигидропиразина, который далее окисляется. 5,6-Дигидро- и 2,5-дигидропиразины существенно различаются по легкости окисления в соответствующие пиразины; 2,5-изомеры легко окисляются даже такими слабыми окислителями, как молекулярный иод [36], но чаще для этого применяют пероксид водорода или сулему.



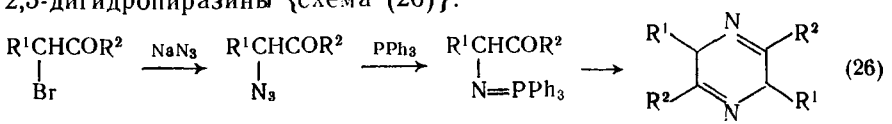
(24)

Главная трудность подобных синтезов состоит в получении самих α-аминокетонов, поэтому разработаны методики их генерации *in situ* — нагреванием α-гидроксикетонов с ацетатом аммония [37] или окислением кетонов аммиачным раствором феррицианида калия [38]. Другой метод генерации α-аминокетонов из α-бромкетонов приводит к 2,5-дизамещенным пиразинам, хотя они обычно в какой-то мере загрязнены изомерным 2,6-дизамещенным



(25)

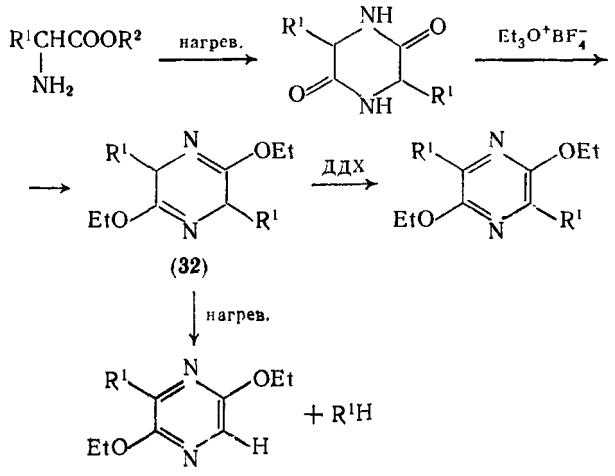
пиразином, почему и можно предположить механизм, включающий стадии аминокетона и диалкиламина {схема (25)} [39]. Современная модификация этого процесса состоит в реакции α-галогенкетонов с азидом натрия, что дает азидокетоны; последние при действии трифенилфосфина избирательно превращают в 2,5-дигидропиразины {схема (26)}.



(26)

α-Аминокислоты и их сложные эфиры, как правило, легко димеризуются в соответствующие 2,5-дикетопиперазины, которые при обработке триалкилоксонийфторборатом дают 2,5-диалкокси-3,6-дигидропиразины, легко окисляющиеся дихлордицианбензохиноном (ДДХ) в соответствующие диалкоксипиразины [41] {схема (27)}.

Дигидропиразины (32) вступают в интересную реакцию расщепления: так, при термолизе (32, $R = C_6H_5CH_2$) в отсутствие воздуха элиминируется толуол и образуется монобензилдиэтоксипиразин. Возможности этой реакции далеко не исчерпаны, но несмотря на это она уже может служить полезным источником в синтезе многих недоступных иными путями пиразинов.




(27)

2,5-Дикетопиперазины служат также удобными исходными веществами для получения галогенпиразинов; при обработке дикетопиперазинов хлороксидом фосфора [142] получены смеси монохлор- и дихлорпиразинов. Точное соотношение продукт в существенно зависит от характера замещения в исходном дикетопиперазине.

Методы синтеза пиразинов по типу (28), (29), (30) и (31) выходят за рамки настоящей работы; для более полной информации читатель может обратиться к [32].

### 16.2.5. ОБЩАЯ ХИМИЯ ДИАЗИНОВ

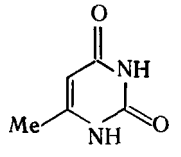
#### 16.2.5.1. Электрофильное замещение

Известная пассивность пиридина в реакциях электрофильного замещения предполагает, что введение в кольцо второй азометиновой группы должно еще более понизить реакционную способность по отношению к электрофилам; именно так за немногими исключениями и ведут себя незамещенные диазины. При хлорировании 2-метилпиразина молекулярным хлором в тетрахлориде углерода с хорошим выходом получен 3-метил-2-хлорпиразин, но хотя эта реакция формально отвечает электрофильному замещению, она, по-видимому, идет по механизму присоединения-отщепления (*AE*-процесс). Аналогично, пиримидин бромируется при 160 °С, давая с хорошим выходом 5-бромпиримидин, но и здесь реакция, по-видимому, проходит через стадию пербромида (ср. с пиридином), а не по механизму электрофильного замещения.

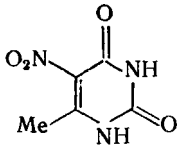


Если кольцо диазина активировано одним или несколькими электронодонорными заместителями (+*M*-эффект), электрофильное замещение более вероятно. В общем случае при двух активирующих группах кольцо сравнивается по реакционной способности с бензолом, а при трех таких заместителях электрофильное замещение протекает легко, почти с парциальным фактором скорости активированных бензольных колец, например фенольного.

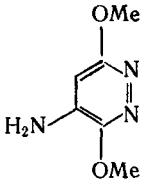
Электрофильные реагенты почти всегда атакуют пиримидиновое ядро в положение 5, где атом углерода несет больший электронный заряд. При наличии подходящих активирующих групп и в соответствующих условиях возможны нитрозирование, нитрование, диазосочетание, галогенирование и сульфирование. Например, 2,4-дигидрокси-6-метилпиримидин (33) при 20 °С нитруется азотной кислотой в уксусной кислоте, с хорошим выходом давая 5-нитропроизводное (34).



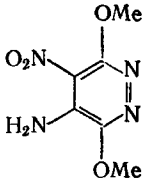
(33)



(34)



(35)



(36)

Диазосочетание — исключительно полезная реакция в синтезе 5-аминопиримидинов, так как и само сочетание, и последующее восстановление идут в мягких условиях.

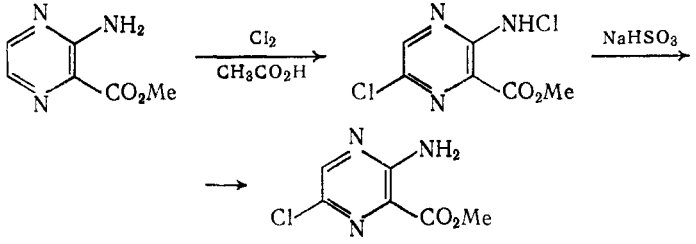
Реакционную способность во многих случаях определяет положение активирующих заместителей. Так, если 4,6-дигидроксипиримидин и 4,6-диаминопиримидин можно нитровать и нитрозировать, то 2,4-дигидроксипиримидин только нитруется, а 2,4-диаминопиримидин не вступает ни в одну из этих реакций.

Отношение пиразинов и пиридазинов к электрофильным агентам известно меньше, чем в ряду пиримидинов. Незамещенный пиридазин, как и пиримидин, чрезвычайно устойчив к электрофильным атакам, и простейшие фенилпиридазины легче вступают в замещение по фенильному кольцу, чем по пиридазиновому. Если же пиридазиновый цикл активирован заместителями, то реакция с электрофилами вполне возможна, что показано [2] на примере нитрования 4-амино-3,6-диметоксипиридазина (35) в 4-амино-3,6-диметокси-5-нитропиридазин (36).

Электрофильное замещение в ряду пиразина описано значительно шире, однако большая часть примеров относится к реакции галогенирования. 2-Амино-3-метоксикарбонилпиразин хлори-

руется в положение 5 кольца {схема (28)} с одновременным замещением водорода в аминогруппе; аналогичное явление известно и в химии пиридазина.

Эта побочная реакция не вносит больших затруднений, так как *N*-хлорамин легко восстановить бисульфитом натрия.




(28)

### 16.2.5.2. Нуклеофильное замещение

Прямое аминирование диазинов разработано слабо, возможно потому, что аминодиазины удобнее получать другими методами. Пиразин аминируют амидом натрия в аммиаке [43] в 2-аминопиразин, но выходы этой реакции не указаны. 4-Метилпиримидин реагирует с амидом натрия в кипящем декалине [44], давая очень небольшое количество 2-амино-4-метилпиримидина и продукты полиаминирования. Детального описания прямого аминирования пиридазинов до сих пор нет.

В большинстве случаев нуклеофильного замещения диазинов входящая группа вытесняет не водород, а какой-либо из заместителей кольца, чаще всего атом галогена. Это объясняется доступностью галогендиазинов из соответствующих оксодиазинов, которые, в свою очередь, легко получить прямым синтезом. Очень часты реакции раскрытия цикла, особенно в ряду пиримидинов. Большое число примеров дано в разд. 17.5.13.

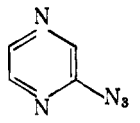
Реакционная способность атомов галогена, связанных с кольцом диазина, в значительной степени зависит от природы галогена, положения в кольце, от нуклеофила и влияния других заместителей. Галогендиазины более реакционноспособны, чем аналогичные активированные 2-галогенпиридины, например 2-хлорпиридазин спонтанно разлагается при 0 °С, тогда как 2-хлорпиридин — вполне устойчивое соединение.

При исследовании обмена 2-хлордиазинов с *n*-нитрофеноксидионом установлен [45] следующий ряд реакционной способности: 2-хлорпиримидин > 4-хлорпиримидин > 4-хлорпиридазин ≈ 3-хлорпиридазин ≈ хлорпиразин. Хотя этот ряд активности и служит хорошим ориентиром, он вовсе не безусловен, и реакционная способность 2- и 4-хлорпиримидинов с другими нуклеофилами, как правило, имеет обратный порядок [46].

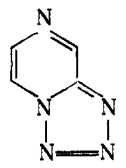
2-Фторпиразин дает с азидом натрия [47] 2-азидопиразин (**37**), находящийся в динамическом равновесии с тетразоло[1,5-*a*]-



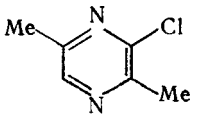
пиразином (**38**); положение равновесия зависит от растворителя. Реакция идет с большой скоростью и отвечает общему правилу, что в процессах нуклеофильного замещения ароматические фторзаместители более подвижны (см. реагент Сангера), чем атомы других галогенов.




(**37**)



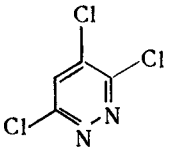

(**38**)



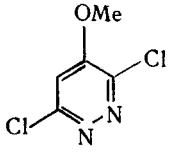

(**39**)

Хлорпиразины вступают во все ожидаемые реакции замещения с $NH_3$, $MeNH_2$, $Me_2NH$, NaOMe и NaSH, хотя алкильные заместители кольца по большей части затрудняют синтез. 3,6-Диметил-2-хлорпиразин (**39**) легко реагирует, например, с этилатом натрия, но аминолиз (**39**) не идет даже в жестких условиях.

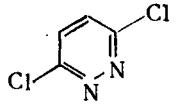
Атомы галогена в дигалогензамещенных диазинах, как правило, сильно различаются по подвижности, и легче всего реагирует галоген в *пара*-положении к азоту кольца. Галогены в *орто*-положении к кольцевому азоту еще сохраняют реакционную способность, но замещаются в более жестких условиях. Из 3,4,6-трихлорпиридазина (**40**) и метанольного раствора метилата натрия при 25 °С с хорошим выходом получают 4-метокси-3,6-дихлорпиразин (**41**) [48]. 3,6-Дихлорпиридазин (**42**) дает с горячим водным раствором NaOH 6-хлорпиридазинон-3(2*H*) (**43**), но второй атом хлора очень устойчив к замещению. Если оба галогена находятся в одинаковом окружении, легкость замещения определяет




(**40**)




(**41**)

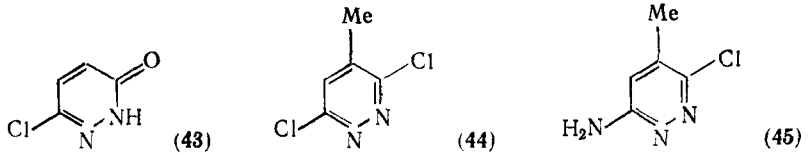



(**42**)

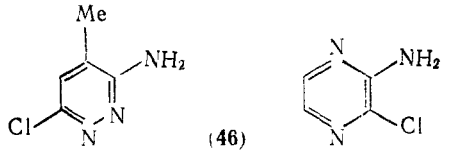
эффект других заместителей, что показал пример аминолиза 4-метил-3,6-дихлорпиридазина (**44**) в смесь (**45**) и (**46**) с большим перевесом первого из них (10 : 1) [49].

Заметное влияние на реакционную способность связи кольцо-галоген оказывают нитрогруппа и другие заместители, которые обычно активируют нуклеофильный обмен. Это обстоятельство широко используется, что иллюстрирует синтез 4-диметиламиноптеридина [50] по схеме (29).

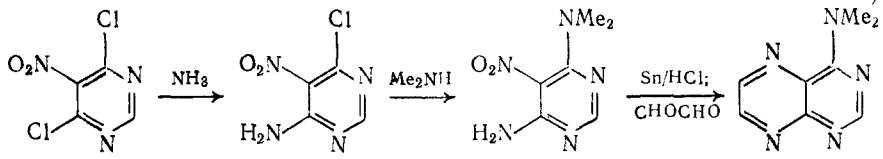
Дигалогенпиразины, как правило, довольно легко теряют один из атомов галогена, зато второй чрезвычайно устойчив к замещению, и нагревание 2,3-дихлорпиразина с аммиаком под давлением [51] дает только 2-амино-3-хлорпиразин (**47**).



(43) (44) (45)



(46) (47)

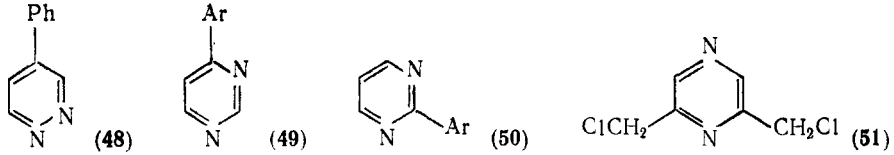


(29)

Несмотря на доступность широкого круга нуклеофилов, большинство известных реакций замещения ограничено немногими реагентами, такими как гидразин, амины, алкоголяты, азид натрия, реже — цианиды, цианаты, изоцианаты и NaSH.

### 16.2.5.3. Радикальные реакции

Гомолитическое ароматическое замещение диазинов встречается редко, и сведений об относительной реакционной способности отдельных положений диазиновых колец почти нет. По-видимому, наиболее активны положения $\alpha$ и $\gamma$ к кольцевым атомам азота [52]. При фенилировании пиридазина фенильными радикалами, генерированными термическим разложением *N*-нитрозоацетанилида [53], с низким выходом получен 4-фенилпиридазин (**48**). Аналогичное арилирование пиримидина арильными радикалами, генерированными из солей *n*-нитрофенилдиазония, дало (**49**) и (**50**) в соотношении 3 : 2 тоже с низким общим выходом.



(48) (49) (50) (51)

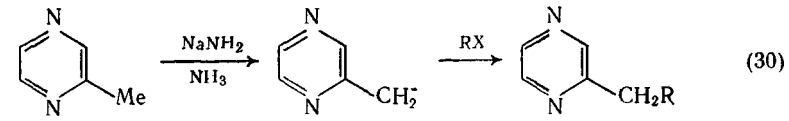
Недавнее исследование замещения диазинов радикалами, генерированными «выбиванием» водорода из формамида [54] и его производных [55], предполагает, что эти реакции могут иметь препаративное значение. Сообщалось, что пиразин дает 2-карбоксамидопроизводные с выходами выше 80 % (с учетом возврата исходных соединений). Потенциальные возможности этой реакции, по-видимому, не исчерпаны.



Алкилдиазины не обнаруживают никаких аномалий, и у них легко происходит радикальное замещение в боковой цепи Обработка 2-метилпиразина *N*-хлорсукцинимидом в присутствии инициатора радикалов дает 2-хлорметилпиразин; фотохимическое хлорирование 2,6-диметилпиразина молекулярным хлором приводит к бисхлорметильному соединению (**51**) [56].

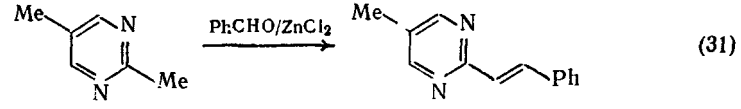
### 16.2.5.4. Реакционная способность боковых цепей

Как следствие индуктивного и резонансного эффектов атома азота протоны $\alpha$- или $\gamma$-метильного углеродного атома имеют относительно кислый характер и легко удаляются при действии сильных оснований. Образующиеся карбанионы вступают в типичные реакции конденсации и алкилирования. 2-Метилпиразин дает с амидом натрия в жидком аммиаке соответствующий анион {схема (30)}, который можно алкилировать простыми алкилбромидами [57]. Побочные процессы ди- и триалкилирования легко подавить, применяя двухмольный избыток 2-метилпиразина, и целевой продукт — моноалкилпиразин — получают с высоким выходом. Аналогично, конденсацией аниона со сложными эфирами получены пиразинилкетоны [58].



(30)

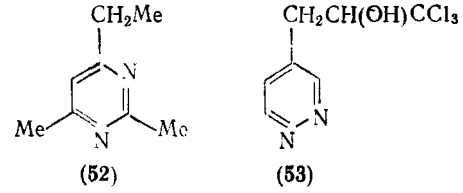
Эти превращения часто катализируются кислотами Льюиса. Так, 2,5-диметилпиримидин в присутствии хлорида цинка образует с бензальдегидом [59] 2-бензилиден-5-метилпиримидин {схема (31)}.



(31)

Реакция 2,4,6-триметилпиримидина с фениллитием показала, что анион образуется с некоторой селективностью: после алкилирования интермедиата метилиодидом выделен 2,6-диметил-3-этилпиримидин (**52**) — результат избирательной атаки на 4-карбанион.

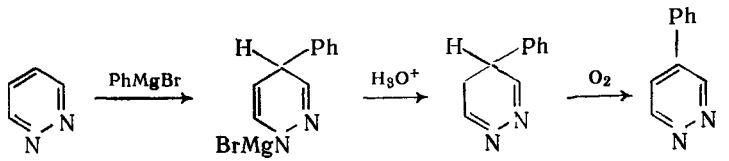
4-Метилпиридазин легко конденсируется с хлоралем в присутствии пиридина, давая (**53**)



(52) (53)

### 16.2.5.5. Реакции с металлорганическими реагентами

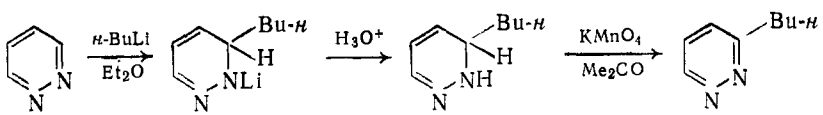
Введение гетероатома в ароматическое кольцо повышает электронную плотность в этой точке и обусловливает бо́льшую степень локализации двойных связей, поэтому металлорганические реагенты атакуют фрагмент —C=N— (ср. присоединение металлорганических производных к карбонильной группе) или вступают в сопряженное присоединение к цепочке —C=C—C=N—. Тип присоединения зависит от природы металлорганического реагента и растворителя, примененного в реакции. При реакции пиридазина с фенилмагнийбромидом с низким выходом образуется 4-фенилпиридазин [60], вероятно через стадию 4,5-дигидросоединения {схема (32)}, которое в ходе синтеза спонтанно окисляется



(32)

воздухом. Сходным образом из бутилмагнийгалогенидов, но с высокими выходами получают 4-бутилпиридазин.

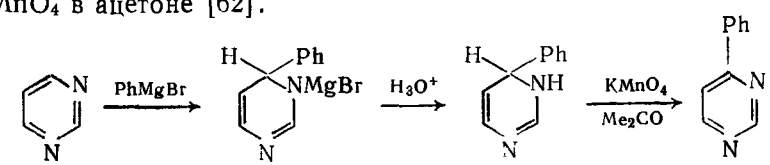
Совсем иначе реагируют литийорганические производные, которые дают 3-замещенные пиридазины, часто с препаративным выходом. Из бутиллития с пиридазином в эфирном растворе получают 3-бутил-2,3-дигидропиридазин; его окисление перманганатом калия в ацетоне дает 3-бутилпиридазин {схема (33)}. Та же реакция в смеси эфира с тетрагидрофураном приводит к смеси 3- и 4-бутилпиридазинов. Симметрично замещенные в положениях



(33)

3 и 6 пиридазины дают исключительно 4-производные, но при разных 3- и 6-алкильных группах, естественно, образуются два продукта [61].

Реагенты Гриньяра и литийорганические соединения легко присоединяются к 3,4-связи пиримидина при комнатной температуре; реакция пиримидина с фенилмагнийбромидом дает после гидролиза промежуточного магниевого комплекса устойчивый 4-фенил-3,4-дигидропиримидин, который без труда окисляют далее $KMnO_4$ в ацетоне [62].



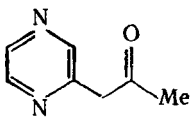
(34)



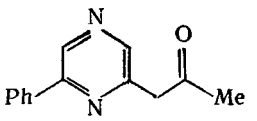
Пиримидины, как и аналогичные пиридазины, реагируют с литийорганическими соединениями легче, чем с реагентами Гриньяра, и этим методом был получен ряд 4-замещенных пиримидинов. Если же положение 4 кольца занято, то замещение с одинаковой легкостью идет по C-2 и C-6 [63]; так, из 4-метилпиримидина и фениллития были получены и 4-метил-2-фенил-, и 4-метил-6-фенилпиримидины. В принципе, если исходить из пиримидина, можно ввести в кольцо один за другим три различных алкильных или арильных остатка, хотя такая возможность, кажется, еще не рассматривалась.

Пиримидин отличается от пиразина и пиридазина тем, что его атом C-5 не занимает α- или γ-положения к циклическим атомам азота, и поэтому замещенные по C-5 должны по своей реакционной способности приближаться к соответствующим производным бензола. И действительно, обработка 5-бромпиримидина бутиллитием при —100 °C дает 5-литийпроизводное, хотя уже при —80 °C реакция осложняется присоединением бутиллития к пиримидиновому кольцу.

В кольце пиразина все связи C=N эквивалентны, и реакция с металлорганическими реагентами следует общим правилам, наблюдающимся у других диазинов. Обработка ацетонилпиразина (54) фениллитием дает 6-ацетонил-2-фенилпиразин (55), что говорит в пользу реакции присоединения, а не образования аниона из кислотной ацилметиленовой группы. Сходно идет алкилирование пиразинов метиллитием [65].

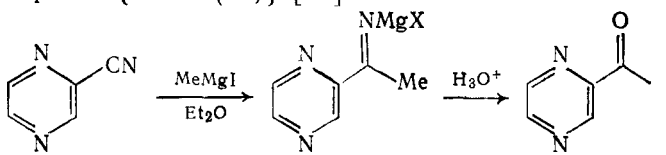


(54)



(55)

Функционально замещенные диазины при благоприятных обстоятельствах реагируют с реагентами Гриньяра более стандартным образом. В нормальных условиях реакции Гриньяра 2-цианопиразин присоединяет металлорганический реагент преимущественно по цианогруппе и при действии метилмагнийиодида дает 2-ацетилпиразин {схема (35)} [66].



(35)

## 16.2.6. ГИДРИРОВАННЫЕ ДИАЗИНЫ

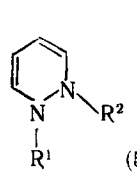
### 16.2.6.1. Введение

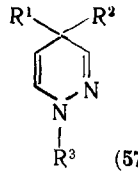
Химия гидрированных диазинов — мало исследованная область, обобщения здесь редки, и поэтому приходится подробно

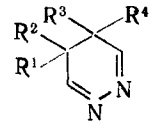
описывать каждый из продуктов восстановления. В следующем кратком обзоре по возможности указываются источники сообщаемых сведений.

### 16.2.6.2. Дигидропиридазины

Из шести возможных дигидропиридазинов известны только 1,2-(**56**), 1,4-(**57**) и 4,5-(**58**) -дигидропроизводные [1].


(**56**)


(**57**)


(**58**)

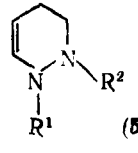
1,2-Дигидросоединения являются самыми обычными продуктами восстановления производных пиридазина. Так, 3,6-дифенилпиридазин восстанавливают натрием в этаноле в 1,2-дигидро-3,6-дифенилпиридазин. 1,2-Дигидропиридазины неустойчивы на воздухе и легко окисляются в соответствующие пиридазины.

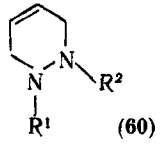
1,4-Дигидропиридазины образуются при реакции 1,4-дикарбонильных соединений с гидразином или взаимодействии 1,2,4,5-тетразинов с олефинами {см. схему (6)} через промежуточную стадию 4,5-дигидропиридазинов, изомеризующихся в более устойчивые 1,4-дигидроизомеры. Первичными продуктами взаимодействия 1,4-дикетонов с гидразином, безусловно, должны быть 4,5-дигидропиридазины, но, по-видимому, из-за повышенной термодинамической устойчивости 1,4-дигидропиридазинового кольца оно и получается даже в нормальных условиях реакции.

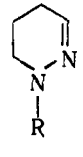
4,5-Дигидропиридазины — наиболее обычные продукты присоединения металлорганических реагентов к пиридазинам. Они стабильны в нейтральных условиях и превращаются в пиразины только при жестком окислении. Замещение в кольце, как правило, повышает их устойчивость.

### 16.2.6.3. Тетрагидропиридазины

Из четырех возможных тетрагидропиридазинов [1] известны только три; 1,2,3,4-тетрагидропиридазин (**59**) пока не описан.


(**59**)


(**60**)


(**61**)

Чаще всего встречаются 1,2,3,6-тетрагидропроизводные; их удобно получать из диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты и сопряженных диенов по реакции Дильса-Альдера. Аддукты



(**60**) с этоксикарбонильной группой в положениях 1 и 2 пиридазинового кольца в несколько стадий превращают в незамещенные по азоту 1,2,3,6-тетрагидропиридазины. Этот синтез иногда осложняется изомеризацией 1,2,3,6-тетрагидропиридазинов в 1,4,5,6,-тетрагидропроизводные (**61**).

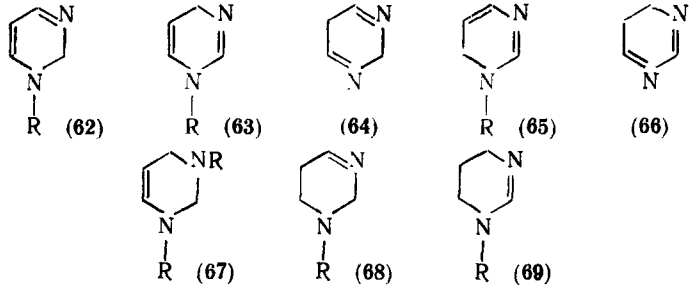
1,4,5,6-Тетрагидропиридазины обычно получают восстановлением 4,5-дигидропиридазинонов-3(2*H*) алюмогидридом лития, хотя при избытке реагента возможно полное восстановление в гексагидропиридазины.

### 16.2.6.4. Гексагидропиридазины

Гексагидропиридазины чаще всего получают каталитическим гидрированием двойной связи легко доступных 1,2,3,6-тетрагидропиридазинов, но иногда применяют и реакцию с натрием в этаноле.

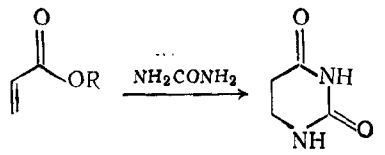
### 16.2.6.5. Гидрированные пиримидины

Между пиримидином и гексагидропиримидином можно представить восемь частично гидрированных пиримидинов (**62**)—(**69**), но это не значит, что все они достаточно стабильны и могут быть выделены [10]. Химия частично восстановленных пиримидинов, по-видимому, далеко еще не разработана, и в методах их получения имеются пробелы.

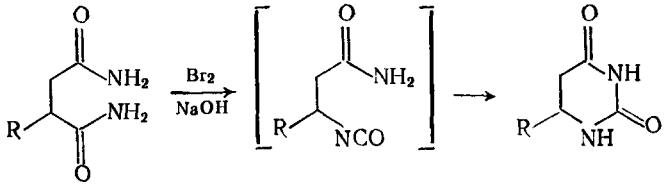

(**62**) (**63**) (**64**) (**65**) (**66**) (**67**) (**68**) (**69**)

### 16.2.6.6. Дигидропиримидины

По всей вероятности, самыми распространенными дигидропиримидинами являются 5,6-дигидроизомеры. Их обычно синтезируют прямой реакцией мочевины с α,β-непредельными карбонильными соединениями. Типичный пример такой реакции — действие акриловых эфиров [67] на мочевину с образованием 5,6-дигидроурацила {схема (36)}. 5,6-Дигидропиримидины образуются также при расщеплении производных сукцинилдиамида по Гофману [68], по-видимому, через промежуточный моноизоцианат {схема (37)}.



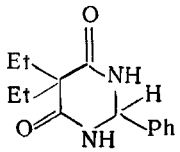
(36)



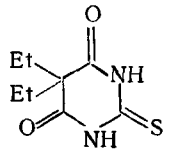
(37)

Возможно и прямое восстановление пиримидинов в соответствующие 5,6-дигидропроизводные, например каталитическим гидрированием уридина над катализатором Адамса [69] получен 5,6-дигидроуридин. Интересно, что 5,6-дигидропиримидиновые нуклеозиды более чувствительны к кислотному расщеплению, чем пиримидиновые.

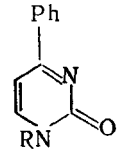
1,2-, 1,4- и 1,6-Дигидропиримидины получены при присоединении металлорганических реагентов к замещенным пиримидинам; других путей к ним пока нет. 2,5-Дигидропиримидины синтезируют прямыми способами или восстановительным обессериванием тиопиримидинов с никелем Ренея. Прямые методы обычно состоят в конденсации производных диамида малоновой кислоты с



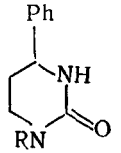
(70)



(71)

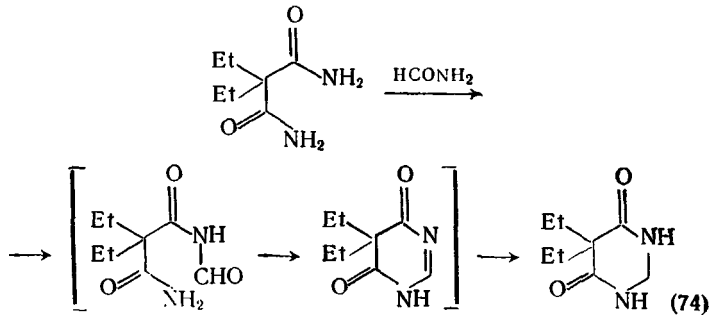


(72)



(73)

карбонильными соединениями, что иллюстрирует синтез 2,5-дигидро-4,6-диоксо-2-фенил-5,5-диэтилпиримидина (**70**) из бензальдегида и диамида диэтилмалоновой кислоты [70]. По существу, в этой реакции можно использовать любой альдегид или кетон; для получения 2-незамещенных 2,5-дигидропиримидинов в некото-



(38)

(74)



рых случаях можно применять формамид [71]; реакция формально идет через интермедиат, соответствующий более высокой степени окисления, но он восстанавливается формамидом в дигидропроизводное (**74**) {схема (38)}.

Монотиопиримидины относительно легко обессеривают никелем Ренея; этим способом из (**71**) был получен 2,5-дигидропиримидин (**74**) [72].

### 16.2.6.7. Тетрагидропиримидины

Каталитическое гидрирование пиримидинов чаще приводит к тетрагидро-, чем к дигидропиримидинам. Образующиеся тетрагидропроизводные, как правило, имеют двойную связь в положении 1,2-(2,3-).

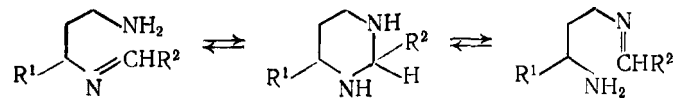
Манних и Хейльнер [73] сообщили в 1922 г., что гидрирование 1,2-дигидро-1-метил-2-оксо-4-фенилпиримидина (**72**, R=Me) над палладием дает в качестве главного продукта 1,4,5,6-тетрагидро-2-гидрокси-1-метил-4-фенилпиримидин (**73**). Чаще, однако, при таких каталитических восстановлениях фенилзамещенных пиримидинов фенильное кольцо гидрируется [74].

Тетрагидропиримидины удобнее получать прямо из производных 1,3-диаминопропана. Цикл 1,4,5,6-тетрагидропиримидина замыкается при ацилировании или диацилировании 1,3-диаминов в различных условиях [75]. Такую реакцию можно провести, даже минуя начальное ацилирование, простым нагреванием 1,3-диамина с соответствующим карбонильным соединением [76]. В качестве одноуглеродного фрагмента подходят сложные эфиры, карбонаты, формальдегид, $CS_2$, фосген, тиофосген и формамид.

Несколько тетрагидропиримидинов получены электрохимическим восстановлением, например барбитуровая кислота [77] и родственные ей соединения в числе других продуктов образуют и триметиленмочевины, хотя этот метод, по-видимому, не имеет препаративного значения.

### 16.2.6.8. Гексагидропиримидины

Большинство гексагидропиримидинов получены прямой конденсацией 1,3-диаминов с альдегидом или кетоном. Часто они находятся в равновесии [78] с нециклическими изомерами {схема (39)}; положение равновесия зависит от таких факторов, как степень замещения кольца и растворитель. Каталитическое восстановление пиримидинов до гексагидропиримидинов встречается

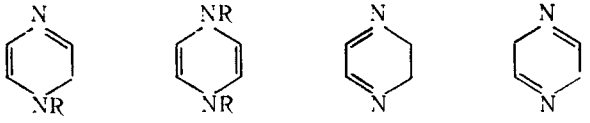


(39)

редко, так как кольцо гексагидропиримидинов в обычных условиях гидрирования подвергается восстановительному расщеплению.

### 16.2.6.9. Дигидропиразины

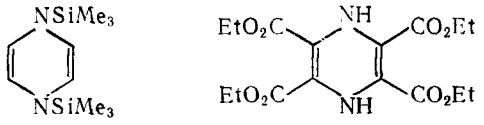
Известны производные 1,2- (**75**), 1,4- (**76**), 5,6- (**77**) и 2,5-дигидропиразинов (**78**), но точную структуру отдельных соединений зачастую трудно установить из-за чрезвычайной лабильности дигидропиразинов в слабокислой или основной среде. Замещенные



(**75**) (**76**) (**77**) (**78**)

в кольце дигидропиразины, как правило, изомеризуются труднее.

1,2-Дигидропиразины образуются при взаимодействии пиразинов с металлорганическими реагентами. Эти нестойкие соединения быстро окисляются на воздухе в соответствующие пиразины. Неустойчивы в большинстве своем и 1,4-дигидропиразины. Бис(триметилсилил)производное (**79**) [79], полученное при восстановлении пиразина литием в присутствии триметилсилилхлорида, спонтанно разлагается на воздухе. Более стабильны 1,4-дигидропиразины, замещенные такими сильными акцепторными группами, как этоксикарбонильная, и соединение (**80**) — вполне устойчивое твердое вещество, которое получают восстановлением исходного пиразина гидросульфитом натрия [80].



(**79**)



(**80**)

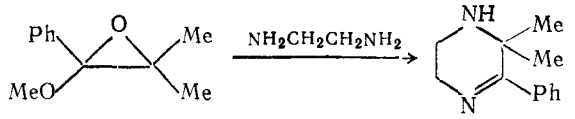
5,6-Дигидропиразины — обычные продукты прямого синтеза — {см. схему (21)} относительно устойчивы; при нагревании над хромитом меди при 300 °C они дегидрируются в соответствующие пиразины.

Хорошо известны 2,5-дигидропиразины, которые обычно получают димеризацией α-аминокетонов. Как правило, они окисляются легче 5,6-дигидроизомеров, хотя и могут при этом изомеризоваться в 1,2- и 1,4-дигидропиразины. 2,5-Дикетопиперазины, продукты димеризации α-аминокислот, также формально относятся к дигидропиразинам, и их *O*-алкильные производные окисляются в пиразины.

### 16.2.6.10. Тетрагидропиразины

Тетрагидропиразины встречаются редко, и их обычно получают специально, а не методами прямого восстановления. Так, 3,4,5,6-тетрагидро-3,3-диметил-2-фенилпиразин получен [81] прямо из этилендиамина {схема (40)}.





(40)

### 16.2.6.11. Гексагидропиразины

Гексагидропиразин (пиперазин) удобно получать восстановлением пиразина натрием в этаноле, хотя в технических масштабах практичнее реакция этилендиамина с этиленоксидом. Очень важное свойство пиперазина — его бифункциональность; он широко применяется в медицинской химии.

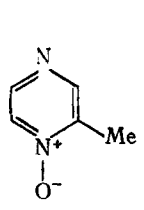
## 16.2.7. *N*-ОКСИДЫ ДИАЗИНОВ

### 16.2.7.1. Методы получения

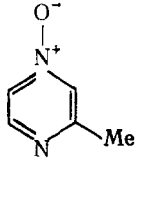
*N*-Оксиды диазинов обычно получают теми же методами, что и оксиды моноазинов; при этом используют такие типичные окислители, как пероксид водорода в уксусной кислоте, *м*-хлорпербензойную кислоту, монопероксифталевую, пероксималеиновую и трифторперуксусную кислоты. Незамещенные пиридазин и пиразин можно окислить непосредственно, но незамещенный пиримидин в нормальных условиях окисления разлагается и дает *N*-оксид с низким выходом [82].

Большинство производных диазинов легко окисляются до соответствующих *N*-оксидов. Легко вступает в окисление даже пиримидиновое кольцо, замещенное, например, алкильными или алкоксигруппами, и *N*-оксиды таких пиримидинов стабильны в условиях окисления.

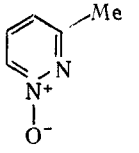
Несимметричные диазины дают при окислении смесь продуктов. 2-Метилпиразин окисляется 1 экв перуксусной кислоты (полученной *in situ* из $H_2O_2/CH_3OOH$) в смесь 2-метилпиразиноксида-1 (**81**) и 2-метилпиразиноксида-4 (**82**), которые можно разделить фракционированной кристаллизацией [83]. Аналогично, из 3-метилпиридазина образуется смесь [84] *N*-оксидов (**83**) и (**84**) в соотношении 1 : 3; 4-метилпиридазин дает смесь оксидов-1 и -2 в соотношении 1 : 4. Строение полученных *N*-оксидов подтверждено встречным синтезом [85].



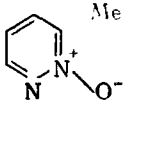
(**81**)



(**82**)

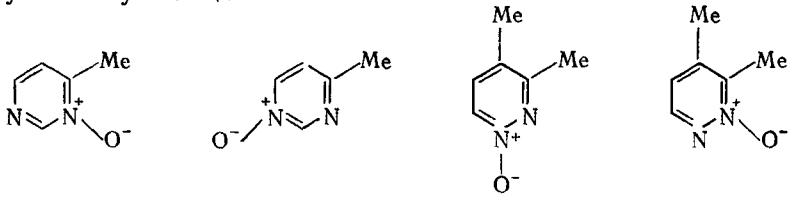


(**83**)



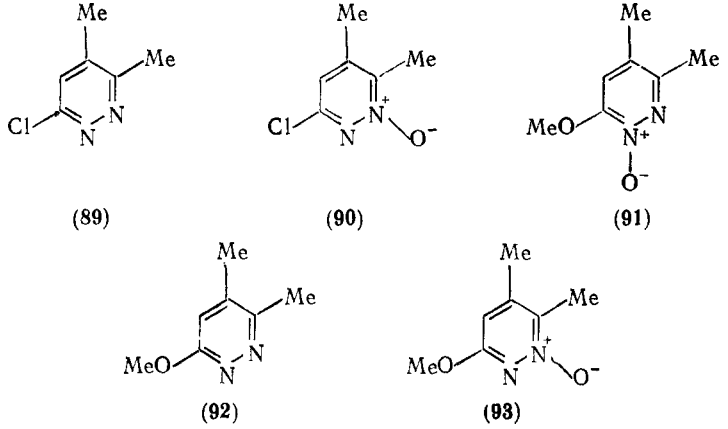
(**84**)

Алкилзамещенные пиримидины стабильны к действию перуксусной кислоты; из 4-метилпиримидина получена смесь 3- (**85**) и 1-оксидов (**86**) с преобладанием первого [86]. Эти результаты подтверждают слабый, действующий на малых расстояниях (+*I*)-эффект метильного заместителя, что и обусловливает преимущественное окисление близлежащего атома азота. Такой вывод согласуется с наблюдением, что заместители вообще заметно влияют на направленность процессов окисления по тому или другому *N*-атому кольца.



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

Окисление 3,4-диметилпиридазина дает смесь оксида-1 (**87**) и оксида-2 (**88**) в соотношении 2 : 1 [87]. 3,4-Диметил-6-хлорпиридазин (**89**) образует 83 % 2-оксида (**90**) и всего 0,7 % 1-оксида (**91**), тогда как 3,4-диметил-6-метоксипиридазин (**92**) дает исключительно 2-оксид (**93**), и эта ориентация, по-видимому, отчасти вызвана стерическими причинами, отчасти электронным влиянием.

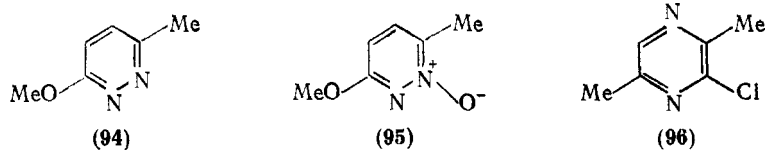


(**89**) (**90**) (**91**)

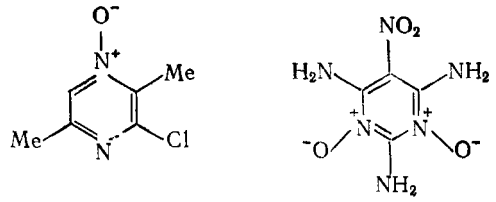
(**92**) (**93**)

Показано [83], что *N*-окисление моноалкоксидиазинов с алкоксигруппой у соседнего с гетероатомом атома углерода, всегда проходит у более отдаленного атома азота, вероятно в силу стерических препятствий. В качестве иллюстрации приводится пример окисления (**94**)→(**95**) [89].

Если в кольце имеются заместители с высоким отрицательным индуктивным эффектом, например атомы галогенов, окисление обычно идет по удаленному от них атому азота. Так, из 3,6-диметил-2-хлорпиразина (**96**) главным образом образуется 4-оксид (**97**). Аналогично реагирует и 5-метил-3-хлорпиридазин [85].



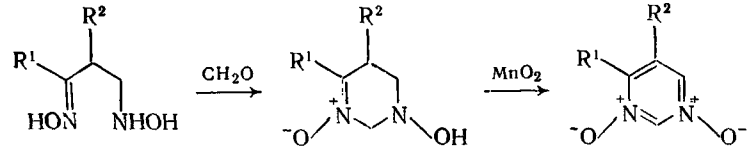
(**94**) (**95**) (**96**)



(**97**) (**98**)

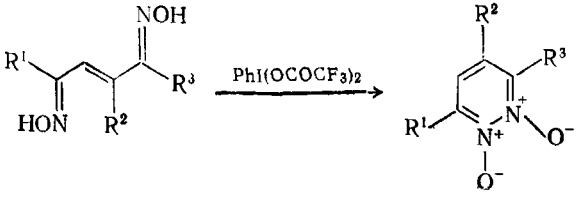
Из всех трех диазинов только пиразин и его производные непосредственно окисляются в ди-*N*-оксиды, лучше всего трифторперуксусной кислотой [90]. Выходы ди-*N*-оксидов пиразина обычно хорошие.

Сообщалось о синтезе ди-*N*-оксида (**98**) прямым окислением пиримидина [91], но возможно, что эта реакция имеет лишь частный характер. К настоящему времени опубликован более общий метод получения ди-*N*-оксидов пиримидинов [92] действием диоксида марганца на 1-оксид 1-гидрокси-1,2,5,6-тетрагидропиримидина {схема (**41**)}. До недавнего времени ди-*N*-оксиды пиридазинов



(41)

были неизвестны, и прямыми методами их никогда не получали. В работе [93] предложена методика окисления бис-оксимов 1,2-диацилэтиленов бистрифторацетатом фенилиодония {схема (**42**)}, которая со средними выходами дает ди-*N*-оксиды.



(42)

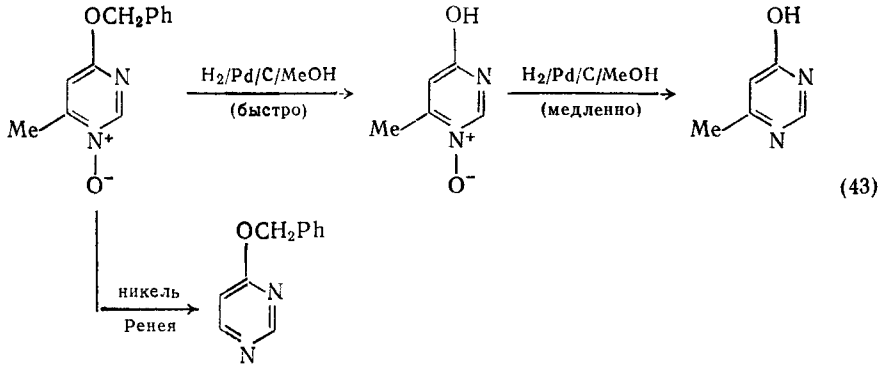
### 16.2.7.2. Реакции *N*-оксидов диазинов

*N*-Оксиды диазинов, как правило, вступают в обычные превращения их моноазиновых аналогов; считается, что эти реакции однотипны, но экспериментальные доказательства такого предположения пока недостаточны.

### 16.2.7.3. Дезоксидирование

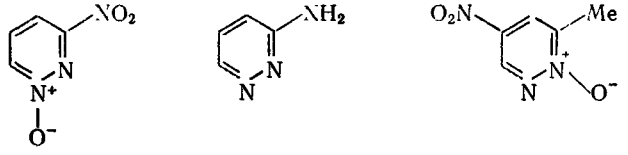
Одна из главных характеристик *N*-оксидов диазинов — их стабильность. Если алифатические *N*-оксиды легко восстанавливаются в третичные амины действием $H_2SO_3$ при комнатной температуре, то *N*-оксиды диазинов значительно устойчивее и примеры их простого восстановительного дезоксидирования редки. Практически, пока не появилась удобная техника дезоксидирования, устойчивость *N*-оксидов диазинов только мешала их применению в синтезах с участием диазиновых соединений.

Один из самых частых приемов удаления кислородного атома — каталитическое гидрирование *N*-оксидов, причем оно может быть весьма селективным. Так, 1-оксид 4-бензилокси-6-метилпиримидина, в зависимости от условий, дебензилируется или восстанавливает *N*-оксидную группу {схема (43)} [94]. Самые обычные методы это каталитическое восстановление над палладием на угле




(43)

и восстановление никелем Ренея; обе реакции, как правило, селективны, хотя иногда происходит гидрогенолиз связи углерод-галоген или восстановление нитрогруппы [95] до соответствующего аминосоединения {например, (99) ⟶ (100)}.




**(99)** **(100)** **(101)**



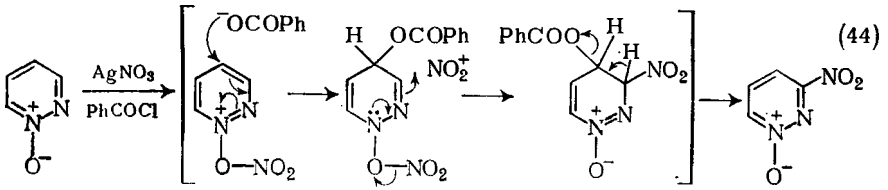
Трихлорид и трибромид фосфора в хлороформе селективно дезоксидируют *N*-оксиды, но продукты этой реакции загрязнены образующимися фосфорилгалогенидами [96]. Естественно, что тригалогениды фосфора не применяют при наличии подвижного атома водорода; в этих случаях дезоксидирование успешно проходит с триалкил- или триарилфосфитами.

### 16.2.7.4. Электрофильное замещение

α- и γ-Положения к *N*-оксидной группе должны быть восприимчивы к электрофильным атакам в силу мезомерной стабилизации промежуточного σ-комплекса, что и подтверждено на практике. *N*-Оксид пиридазина [97], а также его 3- или 6-моно- и дизамещенные производные нитруются смесью кислот в соответствующие *N*-оксиды 4-нитропиридазинов. Реакция, по-видимому, чувствительна к эффекту заместителей, поскольку 1-оксид 3-метилпиридазина не реагирует даже в жестких условиях [98], тогда как 2-оксид 3-метилпиридазина с прекрасным выходом дает 2-оксид 3-метил-5-нитропиридазина (**101**).

До недавнего времени электрофильное замещение моно-*N*-оксидов диазинов, по-видимому, было представлено реакциями пиридазина и немногими примерами в рядах пиразина и пиримидина. Учитывая легкость восстановления *N*-оксидной группировки, эти реакции, вероятно, можно было бы использовать для введения заместителей в диазиновые кольца.

Разработан и такой метод нитрования, когда нитрогруппа направляется не в α- или γ-, а в другое положение кольца по отношению к *N*-оксидной группе. Так, обработка 1-оксида пиридазина нитратом серебра в присутствии ацилхлорида дает 1-оксид 3-нитропиридазина [99]. Предложенный механизм этой реакции включает образование ацилнитрата, его распад и электрофильную атаку иона нитрония {схема (44)}.




(44)

Сообщалось и о прямом галогенировании *N*-оксидов пиридазинов. 1-Оксид 3-гидроксипиридазина, например, легко галогенируется в положения 4 и 6 хлором или бромом в уксусной кислоте [100].

### 16.2.7.5. Нуклеофильное замещение

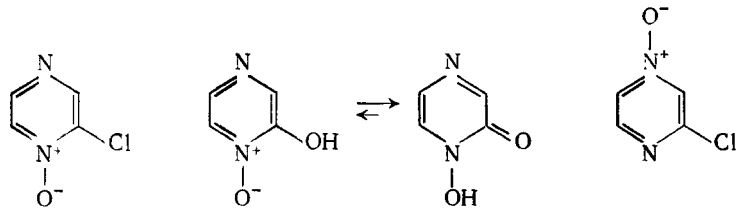
*N*-Оксиды диазинов напоминают по свойствам *N*-оксиды пиридинов, если диазиновые кольца активированы по отношению к нуклеофильному замещению, особенно когда положительный

*Таблица 16.2.2. Относительные скорости реакции N-оксидов хлорпиридазинов с пиперидином (при 50 °С)*

| 1-Оксид | Относительная скорость | 1-Оксид | Относительная скорость |
|---|---|---|---|
| 3-хлорпиридазина | 41 | 5-хлорпиридазина | 5,6 |
| 4-хлорпиридазина | 18 | 6-хлорпиридазина | 1 |

заряд на атоме азота усилен образованием промежуточного комплекса с акцептором электронов. Существуют два типа нуклеофильной атаки на *N*-оксиды диазинов: в одних случаях продукт реакции сохраняет связь N—O, в других она расщепляется.

Заместители в кольце повышают активность *N*-оксидов к нуклеофильному замещению, причем заместитель в α-положении к *N*-оксидной группе обычно сильнее влияет на реакционную способность, чем такой же β-заместитель. 1-Оксид 2-хлорпиразина (**102**) легко превращается в 1-оксид 2-гидроксипиразина (103) [1-гидрокси-2-оксо-(1*H*)-пиразин (**104**)] при обработке разбавленным водным раствором гидроксида натрия [101], но 2-хлорпиразин и его 4-оксид (105) в тех же условиях устойчивы.

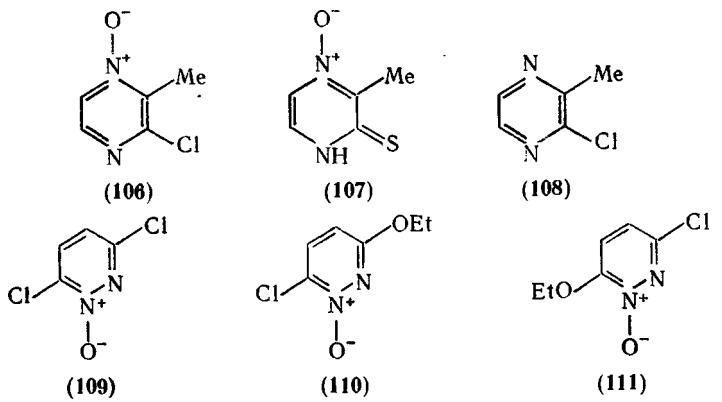


(**102**) (**103**) (**104**) (**105**)

Активирующее влияние *N*-оксидной функции иллюстрирует и пример 4-оксида 3-метил-2-хлорпиразина (**106**), который образует с тиомочевиной тион (**107**) значительно быстрее, чем исходный диазин (**108**) [102]. Подробно исследовано взаимодействие 1-оксидов хлорпиридазинов с пиперидином [103]; относительные скорости этой реакции (табл. 16.2.2) ясно указывают, что атом галогена активируется сильнее под влиянием суммы эффектов *мета*-заместителя к *N*-оксидной группе и *орто*- или *пара*-заместителя к атому азота, чем *мета*-заместителя к азоту и *пара*-заместителя к *N*-оксидной группе.

В 1-оксидах 3,6-дихлорпиридазинов более подвижен атом хлора в положении 3 [104], но реакции замещения обычно дают смеси. Например, 1-оксид 3,6-дихлорпиридазина (**109**) дает с этилатом натрия 1-оксиды 6-хлор-3-этоксипиридазина (**110**) и 3-хлор-6-этоксипиридазина в соотношении 6,5 : 1. Важное влияние на соотношение продуктов реакции оказывают и другие факторы, например размер нуклеофила

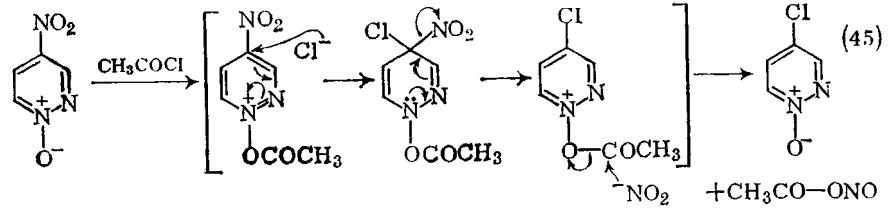




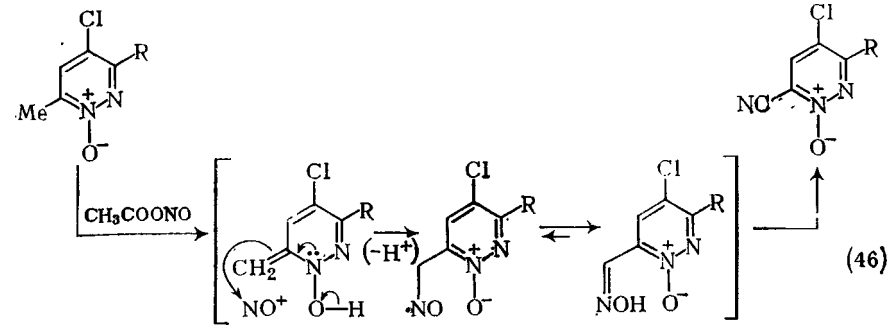
(**106**) (**107**) (**108**)

(**109**) (**110**) (**111**)

В *N*-оксидах нитродиазинов могут вытесняться нитрогруппы; описано их замещение к оксидах изомерных 3-, 4-, 5- и 6-нитропиридазинов. При обработке *N*-оксида нитропиридазина ацетилхлоридом [105] или 15—20 %-ным раствором HCl нитрогруппа заменяется на хлор; вероятный механизм этой реакции показан на схеме (45). Если рядом с *N*-оксидной группой находятся метильные заместители, они могут нитрозироваться (вероятно, частицей $NO^+$, генерированной из ацетилнитрита) с образованием оксимов или нитрилов {схема (46)}, и это служит косвенным подтверждением предложенного выше механизма.



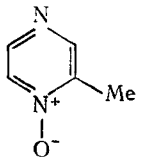
(45)



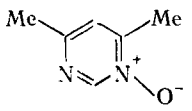
(46)

Среди *N*-оксидов диазинов очень часты нуклеофильные реакции с расщеплением связи N—O. Так, обработка 1-оксида пир-

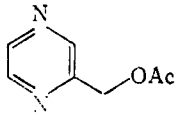
азина $POCl_3$ приводит к 2-хлорпиразину [106]. Аналогично, из 1-оксида пиразина и ацетангидрида получают 2-ацетоксипиразин, из *N*-оксида пиримидина — 4-ацетоксипиримидин [107]. Если α-положение к *N*-оксидной группе занято алкильным радикалом, то замещение происходит именно в нем. 1-Оксид 2-метилпиразина **(112)** и 1-оксид 4,6-диметилпиримидина **(113)** дают соответственно 2-ацетоксиметилпиразин (**114**) и 4-ацетоксиметил-6-метилпиримидин (**115**). Аналогичные реакции замещения наблюдаются и с фосфорилгалогенидами.



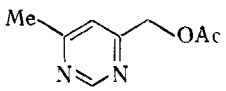
**(112)**



**(113)**

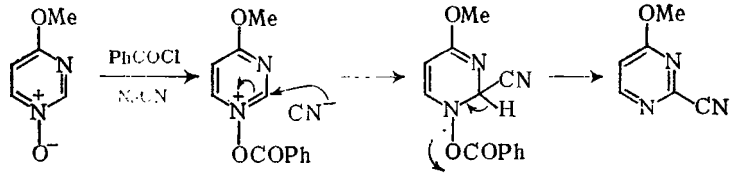


**(114)**



**(115)**

Широко известны реакции присоединения Рейссерта, хотя эти исследования относятся главным образом к *N*-оксидам пиримидинов. В типичном случае нагревание моно-*N*-оксида пиримидина с цианидом натрия или калия и бензоилхлоридом в щелочной среде дает 2-цианопиримидин. Например, из 1-оксида 4-метоксипиримидина [108] таким способом получен 4-метокси-2-цианопиримидин. Механизм реакции {схема (47)}, вероятно, аналогичен предложенному для *N*-оксидов хинолинов.



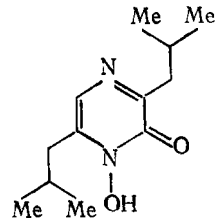
(47)

Опубликовано много других примеров этой реакции; вводимая цианогруппа преимущественно направляется в положение 2 пиримидинового кольца [109].

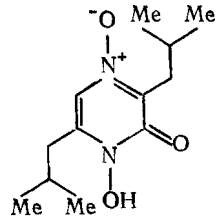
При замене цианида калия на поташ образуются 2-гидроксипиримидины [110]; правда, для синтеза этих производных доступны и более прямые методы.

Известно, что алкильные группы в диазиновых кольцах легко теряют протон в присутствии сильных оснований, и образующиеся карбанионы вступают в нормальные реакции конденсации. В *N*-оксидах диазинов это свойство еще усиливается. 1,4-Диоксид 2-метилпиразина дает с бензальдегидом в присутствии гидроксида натрия ди-*N*-оксид стирилпиразина [111].

В последние 25 лет были выделены несколько природных *N*-оксидов пиразинов и структурно близкие им гидроксамовые кислоты, например неоаспергилловая **(116)** [112] и пульхерриминовая **(117)** кислоты [113]. Их антибиотические свойства вызвали значительный интерес.



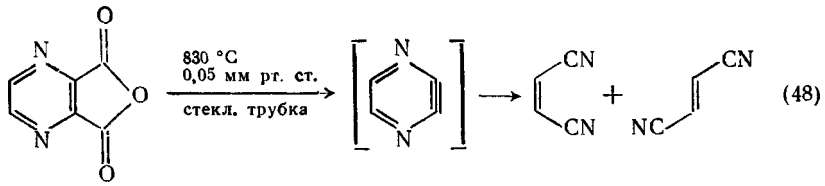
**(116)**



**(117)**

### 16.2.8. ДЕГИДРОДИАЗИНЫ

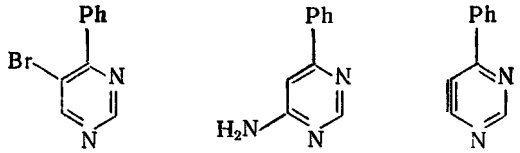
В отличие от известного в химии пиридина, лишь немного реакций диазинов можно было бы приписать образованию промежуточных дегидродиазинов. Браун с сотр. [114] идентифицировали в продуктах пиролиза ангидрида пиразиндикарбоновой-2,3 кислоты нитрилы малеиновой и фумаровой кислот. На этом основании они предложили механизм, в котором имеется стадия фрагментации промежуточного 2,3-дегидропиразина {схема (48)}.



(48)

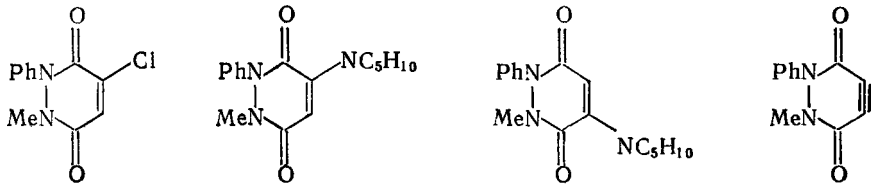
Доказательства существования 4,5(5,6)-дегидропиримидинов (в качестве интермедиатов) более убедительны. Шван и Тикельманн [115] первыми сообщили, что 2-метил-5-хлорпиримидин дает с амидом натрия смесь 5- и 6-аминопиримидинов, но низкий выход продуктов аминирования вызывает некоторое сомнение в этом результате. В работе [116] изучена реакция 5-бром-4-фенилпиримидина **(118)** с амидом калия и установлено, что единственным ее продуктом является 6-амино-4-фенилпиримидин **(119)**, строение которого подтвердил встречный синтез. Аналогично, при действии амида калия на 5-бром-4-метоксипиримидин был получен 6-амино-4-метоксипиримидин [116], что наряду с другими наблюдениями [117] подтверждает промежуточное образование 5,6-дегидропиримидина **(120)**.

Производные 4,5-дегидропиридазина неизвестны. Кауфман и Ризберг [118], получив при аминолизе 1-метил-2-фенил-4-хлорпиридазиндиона-3,6 **(121)** пиперидином смесь 4-пиперидино- **(122)** и 5-пиперидино- **(123)** -производных, предложили в качестве интермедиата дегидропиридазин **(124)**. Но поскольку здесь возможен



(118) (119) (120)

и альтернативный механизм — присоединение амина по Манниху, а затем отщепление HCl, которое привело бы к такой же смеси продуктов — это вызывает некоторое сомнение в реальности (**124**).



(121) (122) (123) (124)

### 16.2.9. ГИДРОКСИДИАЗИНЫ

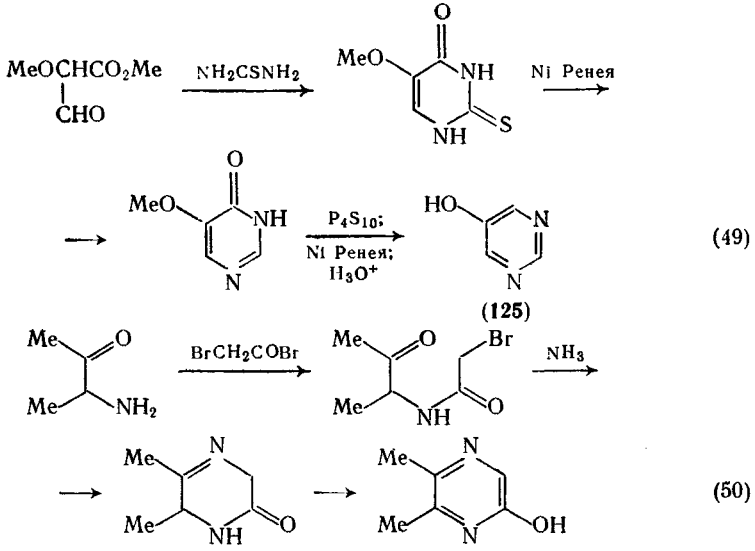
Гидроксидиазины — весьма важный класс соединений, так как они обычно доступны прямым синтезом и сами служат удобным сырьем для функциональных модификаций. Типичный пример этого подхода представляет синтез 3,6-дигидроксипиридазина {см. схему (1)} из малеинового ангидрида с гидразином и его превращение в галогенпиразины с фосфорилгалогенидами. Похожая реакция с производными β-формилакриловой кислоты приводит к образованию моногидроксипиридазинов [119].

О синтезе гидроксипиримидинов уже говорилось выше. Обычно, используя в качестве одноуглеродного фрагмента мочевину, получают 2-гидроксипиримидины; из β-формилированных эфиров с амидинами синтезируют 4-гидроксипиримидины, а из эфиров β-дикарбоновых кислот и амидинов — 4,6-дигидроксипроизводные. Правильный подбор исходных обеспечивает таким образом доступность моно-, ди- и тригидроксизамещенных пиримидинов. К гидроксисоединениям приводит и гидролиз галогенпиримидинов, но эта реакция не имеет особого значения, так как сами галогенпиримидины чаще всего синтезируют из гидроксипроизводных.

5-Гидроксипиримидины (**125**) отличаются от других гидроксидиазинов тем, что только в них гидроксильная группа не занимает ни α-, ни γ-положения к кольцевому атому азота. 5-Гидроксипиримидины получают обработкой [120] 5-бромпиримидинов $Ba(OH)_2$ в присутствии медной пудры при 140 °C. Другие методики относятся в основном к синтезу простых производных 5-гидроксипиримидинов, и их модифицируют традиционными приемами {например, схема (49)}.



Гидроксипиразины обычно получают прямым синтезом, из аминопиразинов, декарбоксилированием гидроксипиразинкарбоновых кислот или гидролизом галогенпиразинов. Самый прямой путь к моногидроксипиразинам, вероятно, состоит в конденсации амидов α-аминокислот с α-дикетонами {см. схему (22)}. Другой синтез {схема (50)} основан на конденсации α-аминокетонов и бромацетилбромида с последующим аминированием и окислением



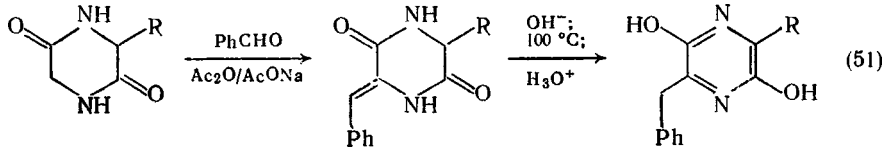
(49)

(125)

(50)

[121]. 2,3-Дигидроксипиразины удобно синтезировать [122] из производных диметилацеталя аминоацетальдегида и диэтилоксалата.

2-Галоген- и 2,5-дигалогенпиразины [123], которые легко получают из 2,5-дикетопиперазинов, гидролизуются в гидроксипиразины непосредственно [124] или через стадию соответствующих алкоксипиразинов. Конденсация 2,5-дикетопиперазинов с альдегидами {схема (51)} дает алкилиден- или арилидендикетопиперазины, которые при обработке водными щелочами (100 °C) переходят в соответствующие дигидроксипиразины [125].

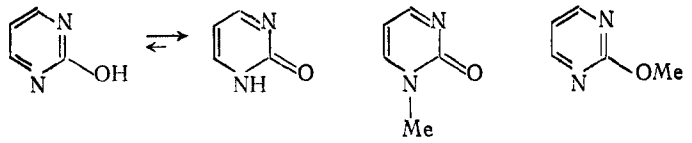


(51)

### 16.2.9.1. Таутомерия гидроксидиазинов

Несмотря на удобное название «гидроксидиазины», эти соединения более склонны находиться в кето-формах. В случае 2-гидроксипиримидина (**126**) преобладающую структуру пиримидино-

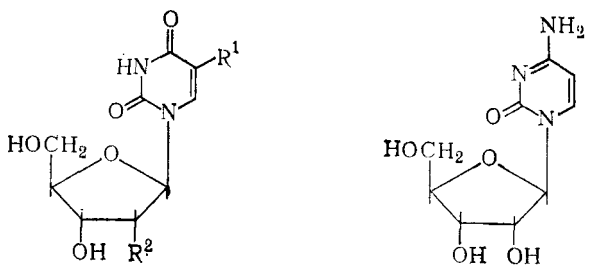
на-2 (1*H*) (**127**) легко идентифицировать по присутствию полос валентных колебаний N—H и C—O в инфракрасном спектре и сравнением ультрафиолетового спектра со спектрами фиксированных модельных систем (**128**) и (**129**).



(**126**) (**127**) (**128**) (**129**)

Производные 2,4-дигидроксипиримидина урацил и тимин существуют в кето-форме в составе нуклеозидов уридина (**130**, $R^1 = H$, $R^2 = OH$) и дезокситимидина (**130**, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$), что очень существенно для образования сильной водородной связи между остатками тимина и аденина в ДНК. В кето-форме находится и цитидин (**131**). Из-за кислотности 2,4,6-триоксипиримидина (барбитуровая кислота) считалось, что он существует в диоксо-моногидроксиформе, но рентгеноструктурный анализ показал преобладание трикетоформы [126].

Как указывалось выше, 5-гидроксипиримидин занимает среди диазинов исключительное положение: его гидроксильная группа не связана ни с *орто*-, ни с *пара*-углеродными атомами (к азоту кольца); следовательно, гидрокси-оксо-таутомерия невозможна, и это соединение имеет настоящий фенольный характер (ср. с 3-гидроксипиридином).

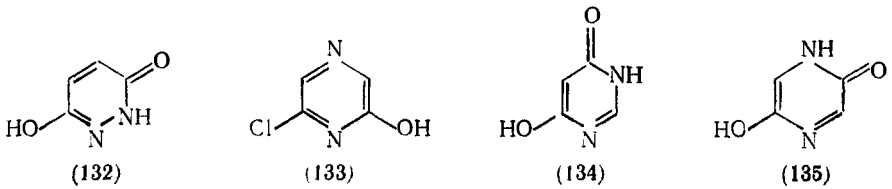


(**130**) (**131**)

Подобно своим пиримидиновым аналогам гидроксипиридазины в твердом состоянии и в растворах находятся преимущественно в кето-форме [127]. Дигидроксипиридазины, в частности гидразид малеиновой кислоты, согласно спектральным данным, существуют в моногидрокси-монооксо-форме (**132**).

В случае пиразинов с гидроксильными заместителями, как правило, предпочтителен оксотаутомер, хотя положение таутомерного равновесия определяют заместители, и по данным УФ-спектроскопии [128] у 6-гидрокси-2-хлорпиразина (**133**) доминирует гидроксильная, а не оксо-форма. Надежных данных о равновесии





(**132**) (**133**) (**134**) (**135**)

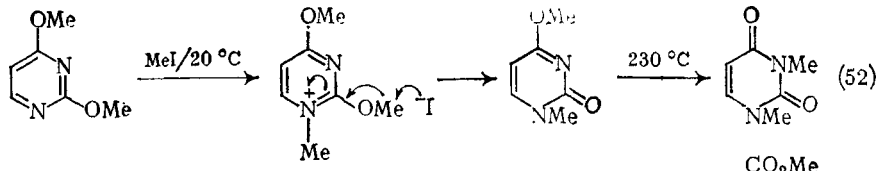
2,3-дигидроксипиразинов мало, но судя по предыдущему, можно думать о преобладании диоксо- или монооксо-моногидрокси-таутомера. 2,5-Дигидроксипиразины подобно 4,6-дигидроксипиримидинам не существуют в бис-амидной форме, и как только одна из гидроксильных групп таутомеризуется в оксо-группу {(**134**) и (**135**)}, вся структура стабилизуется в силу сопряжения группировок имидокислоты.

### 16.2.9.2. Реакции гидроксидиазинов

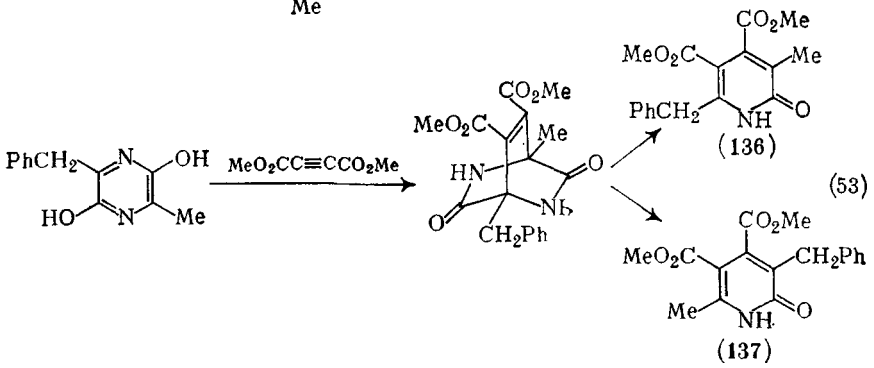
К числу самых важных реакций гидроксидиазинов относится алкилирование, особенно в ряду пиримидина. Для алкилирования обычно применяют алкилгалогениды, щелочные растворы диметилсульфата или диазометан. Чаще всего реакции гидроксидиазинов с алкилгалогенидами или диметилсульфатом идут в сторону *N*-алкилирования, тогда как диазометан дает смеси продуктов *O*- и *N*-алкилирования (в различных соотношениях). Из гидразида малеиновой кислоты с 1 экв диазометана образуется *O*-метильное соединение, а с избытком диазометана — *O*,*N*-диметилпроизводное [129].

Алкоксидиазины чаще всего получают реакцией галогендиазинов с алкоксидами, хотя показано [130], что триалкилоксониевые соли избирательно *O*-алкилируют гидроксипиримидины; сходные результаты получены и с гидроксипиразинами [131].

Алкилирование 2-гидроксипиримидина диазометаном дает смесь *N*-метил- и *O*-метилпиримидинов (4 : 1) [10], но с метилиодидом в основном происходит селективное *N*-алкилирование, как и в ряду пиридазинов. Многие природные пиримидины замещены по атому N-1, и потому особенно важен высокоспецифичный метод *N*-алкилирования. Гилберт и Джонсон [132] нашли ключ к этой проблеме, установив, что обработка 2,4-диалкоксипиримидинов метилиодидом при 20 °C дает 1-метил-4-метокси-2(1*H*)-оксопиримидин. Подтвержденный механизм реакции включает начальную кватернизацию N-1 с последующим деметилированием под влиянием иодид-иона {схема (52)}. При комнатной температуре реакция останавливается на стадии моно-*N*-алкилированного пиримидина, но выше 230 °C образуется ди-*N*-алкилпиримидин. Исходя из триацетоксирибофуранозилбромида, удалось с хорошим выходом получить уридин (**130**) и цитидин (**131**). O ⟶ N-перегруппировки этого типа наблюдались также у диалкоксипиридазинов, и реакция Гилберта-Джонсона привела к успешному синтезу рибозидов и дезоксирибозидов малеингидразида [133].



(52)

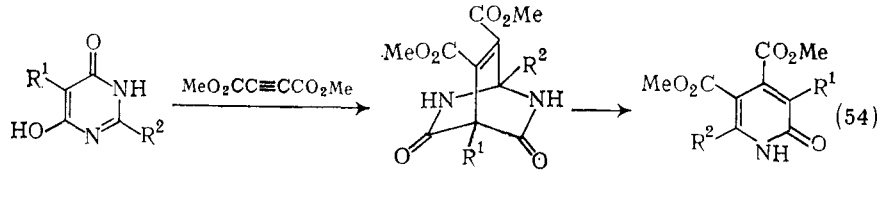


(53)

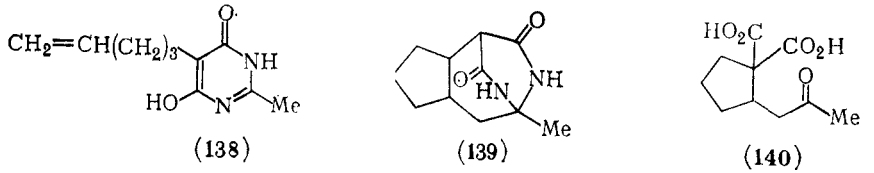
(136)

(137)

2,5-Дигидроксипиразины и 4,6-дигидроксипиримидины вступают в реакции циклоприсоединения с электроно-обедненными и напряженными олефинами [134], что доказывает наличие таутомерных структур (**134**) и (**135**). Бициклический аддукт 3-бензил-2,5-дигидрокси-6-метилпиразина с ацетилендикарбоновым эфиром {схема (53)} при ретродиеновом распаде дает изоциановую кислоту и изомерные пиридоны (**136**) и (**137**).



(54)



(138) (139) (140)

В случае соответствующих 4,6-дигидроксипиримидинов бициклический интермедиат не выделен, так как он сразу же превращается в пиридон [135]. В силу симметрии этого промежуточного аддукта {схема (54)} при выбросе изоцианового мостика образуется не два, а одно пиридоновое соединение. Эти реакции распространены [136] на такие производные, как (**138**), которое дает в результате внутримолекулярного [4 + 2]-циклоприсоединения устойчивый трициклический аддукт (**139**), легко гидролизующийся в замещенный циклопентан (**140**).



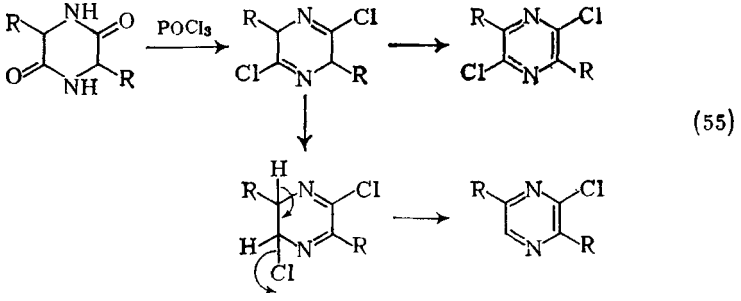
### 16.2.10. ГАЛОГЕНДИАЗИНЫ

Галогенпроизводным принадлежит в химии диазинов очень существенная роль, так как нуклеофильное замещение галогена позволяет получить многие диазины, недоступные иными путями.

Существует несколько методов введения галогена в диазиновое кольцо. Самый распространенный из них это галогенирование гидроксидиазинов фосфорилгалогенидами, тригалогенидами фосфора и (реже) его пентагалогенидами. Иногда атом галогена вводят уже при синтезе диазинового кольца; такими примерами могут служить получение 3-гидрокси-4,5-дихлорпиридазина по схеме (1) ($R^1 = R^2 = Cl$) и прямой синтез 5-галогенпиримидинов [137] из галогенмалоновых альдегидов. Успех этих синтезов зависит от устойчивости образующихся галогенпроизводных в реакционной среде.

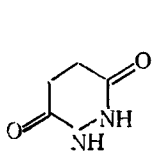
Галогенирование фосфорилгалогенидами в большинстве случаев несложно: гидроксидиазины дают соответствующие галогендиазины после непродолжительного кипячения. Гидразид малеиновой кислоты, например, превращается в 3,6-дихлорпиридазин [138] за 3 ч кипячения; в тех же условиях получен и 2-хлорпиразин [139]. 2-Хлор-, 4-хлор- и 2,4-дихлорпиримидины синтезируют также с помощью хлороксида фосфора, но при более жестком и длительном нагревании [10].

В некоторых случаях происходит окислительное галогенирование, например из 2,5-дикетопиперазинов получаются смеси моно- и дихлорпиразинов. Эта необычная реакция, по-видимому, идет через стадию промежуточного бис-имидоилгалогенида {схема (55)}. Выход отдельных продуктов существенно зависит от

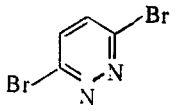


(55)

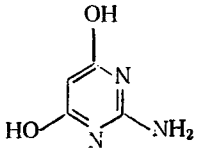
вида заместителей. Так, 3,6-диметилпиперазиндион-2,5 дает главным образом монохлорпиразин [140]. Аналогично, гексагидропиридазиндион-3,6 (**141**) при обработке избытком $POBr_3$ подвергается окислительному бромированию [141] и дает 3,6-дибромпиридазин (**142**).



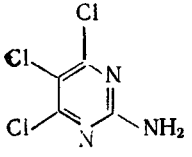
(141)



(142)



(143)

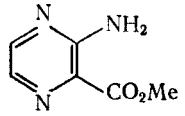


(144)

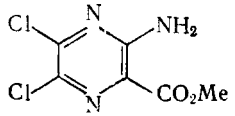
Часто, особенно в пиримидиновом ряду, галогенпроизводные получаются из гидроксидиазинов с трудом, и для сокращения времени реакции применяют некоторые простые модификации. Скорость некоторых реакций галогенирования возрастает, если применять смеси фосфорилгалогенидов с высококипящим основанием, например, *N*,*N*-диметиланилином или *N*,*N*-диэтиланилином [10]. Мощным галогенирующим агентом служат пентагалогениды фосфора, и их часто применяют в смеси с фосфорилгалогенидами там, где реакция идет особенно трудно или с малой скоростью. Хлорирование 2-гидроксипиримидина, например, с чистым хлороксидом фосфора заканчивается за 12 ч, при добавке $PCl_5$ — за 1 ч [142]. Реакция с пентагалогенидами фосфора требует осторожности, так как здесь возможно более глубокое галогенирование диазина, например при бромировании 2-гидроксипиразина смесями $POBr_3/PBr_5$ вместе с ожидаемым 2-бромпиразином в заметном количестве получен и 2,6-дибромпиразин [143]. Аналогично, 2-амино-4,6-дигидроксипиримидин (**143**) при обработке смесью $POCl_3/PCl_5$ дал 2-амино-4,5,6-трихлорпиримидин (**144**).

Для синтеза полихлордиазинов применяют высокотемпературное галогенирование пентахлоридом фосфора; нагреванием пиразина с $PCl_5$ в запаянной трубке при 320 °C получен тетрахлорпиразин [144].

Прямое галогенирование диазинов обыкновенно не применяют, но известно несколько таких реакций с диазинами, кольцо которых активировано заместителями и легче поддается нуклеофильной атаке. 2-Амино-3-метоксикарбонилпиразин (**145**) реагирует с молекулярным хлором [32], образуя соответствующий 5,6-дихлорпиразин (**146**); прямым галогенированием хлором или бромом были получены также некоторые галогензамещенные пиримидины [10].



(145)



(146)

Фтор- и иоддиазины представляют собой почти химическую диковину, и обычно их получают методом галогенного обмена. Перфторпиридазин доступен, если реакцию с KF вести при 340 °C, но при температуре кипения он разлагается [145]. Тем же способом получен тетрафторпиразин [146]. Монофторпиразины



синтезируют по реакции Бальца-Шимана, исходя из аминопиразинов [147]; другая методика предлагает обмен хлора с KF в *N*-метилпирролидоне [128].

Иоддиазины обычно получают из соответствующих хлор- или бромдиазинов прямым обменом или обработкой галогендиазинов насыщенным раствором иодида натрия в ацетоне, содержащем каталитические количества HI [148].

### 16.2.11. АМИНОДИАЗИНЫ

Известно несколько методов [1, 10, 32] синтеза аминодиазинов. В ряду пиримидина чаще всего аминогруппу вводят уже при синтезе самого пиримидинового цикла. Исходя из гуанидина, можно сразу получить 2-аминопиримидины, а 4-амино-, 6-амино- и 4,6-диаминозамещенные непосредственно образуются в ходе «общего синтеза», если в качестве трехуглеродного фрагмента использовать нитрилы и динитрилы.

Аминопиридазины и аминопиразины, как правило, получают не прямым синтезом, а превращениями других функциональных групп; один из самых обычных методов введения аминогруппы это замещение атомов галогена при действии аммиака и аминов (см. разд. 16.2.5.2). Легче всего такая реакция проходит с фтордиазинами, например перемешивание фторпиразина с водным аммиаком в течение 3 дней [149] дает 2-аминопиразин с выходом 70 %, тогда как хлорпиразин или 3-хлорпиридазин реагирует с аммиаком только при нагревании под давлением [139, 150].

Введение второй аминогруппы требует более жестких условий. Так, после 6 ч нагревания 3,4-дихлорпиридазина с аммиаком при 100 °C получают 3-амино-6-хлорпиридазин [150], а 3,6-диаминопроизводное даже при более высоких температурах и давлении образуется только с низким выходом [151].

Прямое аминирование удается только в пиразиновом ряду, и оно, по-видимому, имеет лишь небольшую ценность. Хороший общий метод введения аминогруппы в кольцо диазинов представляет реакция Гофмана. Ее применяют в ряду пиразина [152], пиридазина [153] и пиримидина [154] и даже для синтеза 5-аминопиримидинов, трудно доступных другими методами.

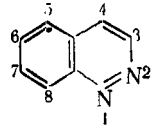
По данным УФ- и ИК-спектроскопии, аминодиазины существуют почти исключительно в виде аминов, а не в таутомерной имино-форме, резко отличаясь этим от гидроксидиазинов, для которых более характерна оксо-структура [155].

По химическим свойствам аминодиазины близки к аминопиридинам. Аминогруппа легко ацилируется и обычно активирует кольцо в реакциях электрофильного замещения. Диазотирование легко идет в нормальных условиях, но образующиеся диазониевые соли сильно различаются по устойчивости. Как правило, диазониевые соли, полученные из α- или γ-аминодиазинов (отсчет от кольцевых атомов N), гидролизуются в соответствующие оксо-

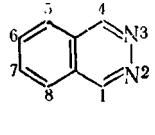
соединения, например соль диазония из аминопиразина разлагается во время диазотирования при 0 °С и с 30 %-ным выходом дает пиразинон [156]. Соли диазония, полученные из 5-аминопиримидинов, обычно устойчивы [10], вступают в сочетание с β-нафтолом и при реакции с иодидом калия дают 5-иодпиримидины.

### 16.2.12. БЕНЗОДИАЗИНЫ

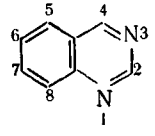
Как и следует из названия, в бензодиазинах гетероциклическое кольцо конденсировано с бензольным. К пиридазину бензольное ядро можно присоединить двумя способами, поэтому существуют целых четыре изомерных бензодиазина: циннолин (бензо[c]пиридазин) (**147**), фталазин (бензо[*d*]пиридазин) (**148**), хиназолин (**149**) и хиноксалин (**150**). Ряд физических свойств бензодиазинов представлен в табл. 16.2.3.



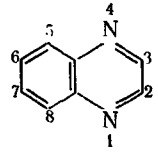
(**147**)



(**148**)



(**149**)



(**150**)

Ни циннолины, ни фталазины в природе не встречаются, как и следовало думать по аналогии с пиридазинами. Сам циннолин токсичен, обнаружена его антибактериальная активность против *E. coli*; многие производные циннолина и фталазина применяют в медицинской химии. Известны несколько природных алкалоидов, содержащих хиназолиновое кольцо, например соединения типа вазицина, эводиамина, фебрифугина. Среди них встречаются и физиологически активные, но из-за низкого терапевтического индекса в клинике их не применяют. Самое активное производное хиназолина, известное в настоящее время, 2-иминопергидрохиназолиновый тетродотоксин (**151**) с мощным нейротоксическим действием. С успехом применяются многие синтетические

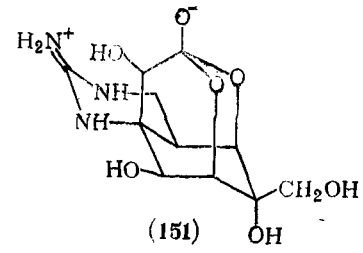
*Таблица 16.2.3. Физические свойства бензодиазинов*

| | Циннолин | Фталазин | Хиназолин | Хиноксалин |
|---|---|---|---|---|
| Т. пл., °С | 40—41 | 90—91 | 48 | 31 |
| Т. кип., °С/мм рт. ст. | 114/0,35 | 189/29 | 241/764 | 220—223 |
| $pK_a$ [156а] | 2,3 | 3,5 | 3,5 (1,9) * | 0,7 |
| μ, D [156б] | 4,14 | 4,88 | 2,2 | 0,51 |
| $\lambda_{макс}$, им | 390, 322, 308, 286, 275 | 360, 290, 259 | 370, 308, 270, 220 | 340, 312, 232 |

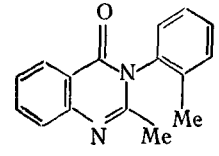
* Измерения $pK_a$ хиназолина обычными методами дают величину 3,5, но эта цифра относится к набору равновесных гидратированных форм.



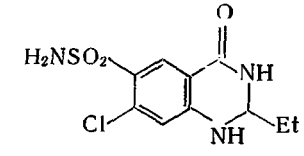
хиназолины, например снотворное средство 3,4-дигидро-2-метил-4-оксо-3-*о*-толилхиназолин (метаквалон) (**152**) и орального применения диуретик 4-оксо-6-сульфамоил-1,2,3,4-тетрагидро-7-хлор-2-этилхиназолин (хинетазон) (**153**).



(**151**)



(**152**)



(**153**)

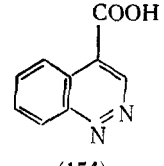
Известны и некоторые природные хиноксалины, например пептидное производное хиноксалинкарбоновой-2 кислоты — пептидный антибиотик эхиномицин [157].

### 16.2.13. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ БЕНЗОДИАЗИНОВ

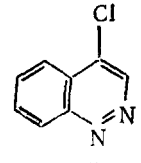
#### 16.2.13.1. Циннолины

Циннолины изучены несколько менее других бензодиазинов, отчасти это связано с трудностями их получения [158]. Имеются два больших обзора [159, 160], где в сжатой форме изложена общая химия циннолинов.

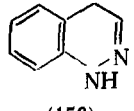
Незамещенный циннолин получен только в 1897 г., хотя сама циклическая система циннолина была открыта Рихтером еще в 1883 г. Прямого метода синтеза циннолина нет и сейчас, и его получают, декарбоксилируя [161] 4-карбоновую кислоту (**154**), или обработкой 4-хлорциннолина (**155**) *железом в серной кислоте* с последующим окислением промежуточного 1,4-дигидроциннолина (**156**) HgO, а также восстановлением 4-гидроксициннолина алюмогидридом лития.



(**154**)

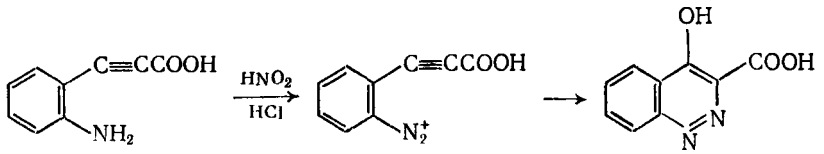


(**155**)



(**156**)

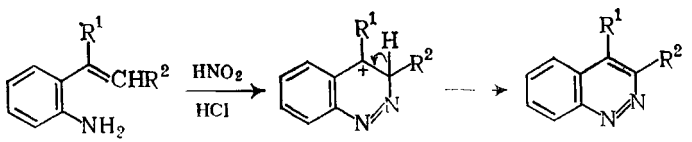
Исходный синтез Рихтера состоит во внутримолекулярной циклизации диазониевой соли *о*-аминофенилпропиоловой кислоты {схема (56)} с образованием 4-гидроксициннолинкарбоновой-3 кислоты. После некоторых усовершенствований реакция Рихтера стала общим методом синтеза 4-гидроксициннолинов [162].



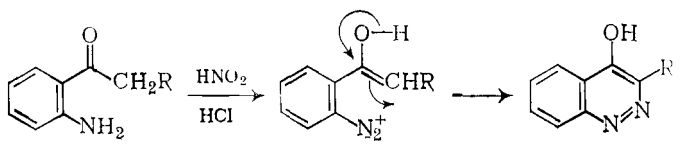
(56)

Циклизацию диазониевых солей производных *о*-аминостирола {схема (57)} называют синтезом Видмана-Штермера; с некоторыми ограничениями этот синтез можно считать общим ($R^1$ = алкил, арил, гетарил, но не H; $R^2$ = H, алкил или арил). Очевидно, что все циннолины, полученные таким способом, замещены в положениях 3 и/или 4, и синтез самого циннолина здесь невозможен.

Похожая реакция, синтез Борше, исходит из производных *о*-аминоацетофенона; ее вероятный механизм {схема (58)} включает циклизацию енольной формы ацетофенона.



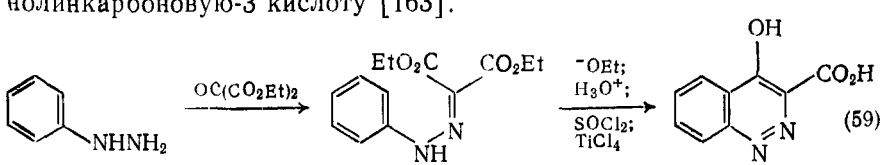
(57)



(58)

Несмотря на разницу названий, реакции Рихтера, Видмана-Штермера и Борше на стадии циклизации несомненно сходны по механизму.

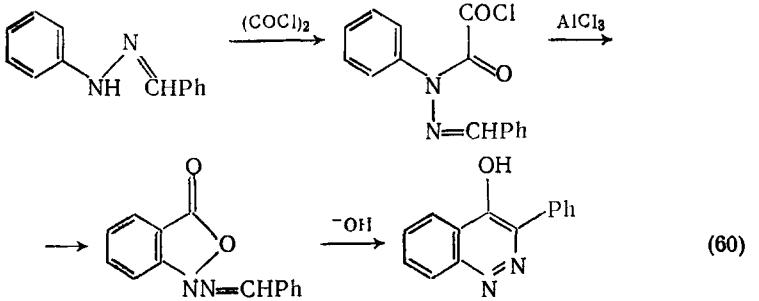
Два других приема синтеза циннолинов существенно отличаются от методов циклизации диазониевых солей. Диэтиловый эфир мезоксалевой кислоты дает с фенилгидразином соответствующий гидразон {схема (59)}, который после омыления, реакции с тионилхлоридом и обработки полученного хлорангидрида катализатором Фриделя-Крафтса превращается в 4-гидроксициннолинкарбоновую-3 кислоту [163].



(59)



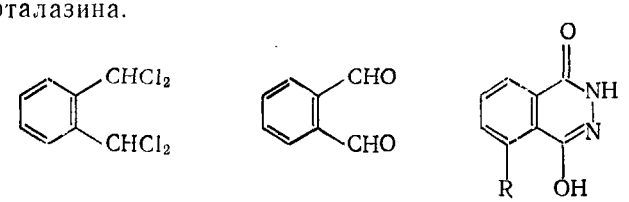
Второй метод состоит в ацилировании фенилгидразона бензальдегида оксалилхлоридом с последующей циклизацией *N*-бензилиденамино-*N*-фенилоксамоилхлорида по Фриделю-Крафтсу в *N*-бензилиденаминоизатин. Обработка изатина {схема (60)} горячим водным KOH дает производные циннолина с выходами 75—85 %.



(60)

### 16.2.13.2. Фталазины

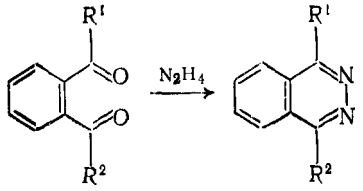
Фталазины легко синтезируют различными методами, весьма похожими на те, что применяют в синтезе пиридазинов. Первый синтез фталазина из α,α,α′,α′-тетрахлор-*о*-ксилола (157) и водного гидразина (150 °C, давление, 2 ч) предложили Габриэль и Пинкус [164]. Сейчас этот метод модифицирован, и фталазин получают в промышленных масштабах, обрабатывая (157) сульфатом гидразина в 90 %-ной серной кислоте. С высоким выходом фталазин получен при реакции фталевого альдегида (158) со спиртовым раствором гидразингидрата; этот метод удобен как общий синтез не замещенных в гетероциклическом кольце производных фталазина.



(157) (158) (159)

1,4-Диалкил-, диарил- и -алкиларилфталазины синтезируют из производных 1,2-диацилбензола и гидразина {схема (61)} (ср. с синтезом пиридазинов из 1,2-диацилэтиленов).

Синтез гидразида малеиновой кислоты взаимодействием ее ангидрида с гидразином имеет параллель и в химии фталазина: при реакции фталевого ангидрида с гидразином с хорошим выходом образуется фталгидразид (159, R = H). Это очень распространенное производное фталазина, и нет сомнения, что он образуется при гидразинолизе обычных фталимидосоединений, которые

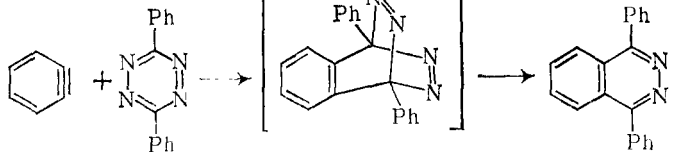


(61)

применяют для защиты аминогрупп в синтезе Габриэля и в синтезах пептидов. Легкость получения фталгидразида делает его идеальным сырьем в синтезе производных фталазина, особенно с незамещенным бензольным кольцом.

5-Аминофталгидразид (**159**, $R = NH_2$) называют люминолом из-за его сильной хемилюминесценции при окислении щелочным раствором феррицианида калия.

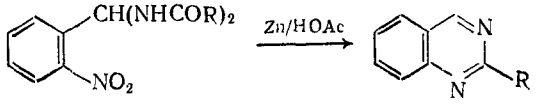
1,4-Дизамещенные фталазины получают конденсацией дегидробензола с 1,4-дизамещенными тетразинами {схема (62)} [166]. На первый взгляд этот способ кажется общим, но его практическое применение сильно ограничено из-за трудностей синтеза исходных тетразинов.



(62)

### 16.2.13.3. Хиназолины

Методы синтеза хиназолинов, пригодные для получения незамещенного хиназолина, немногочисленны, и по большей части хиназолин получают из производных. Возможен и прямой синтез по видоизмененному способу Рейделя восстановительной циклизацией {схема (63)} бис-формамидных производных *о*-нитробензальдегида.



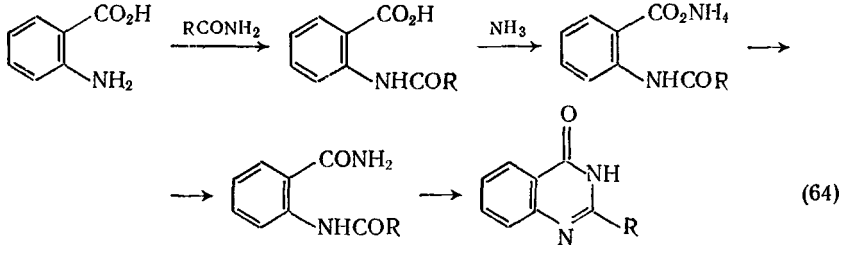
(63)

Реакция удобна при получении 2-замещенных хиназолинов или хиназолинов с заместителями в ароматическом кольце, но положение 4 всегда остается свободным, так как производные *о*-нитроацетофенона не конденсируются с алифатическими амидами [167].

В [168] рассмотрен ряд методов синтеза хиназолинов; общие синтетические подходы исходят из антраниловой кислоты или ее простых производных. В 1895 г. Ниментовский заметил, что при сплавлении антраниловой кислоты с формамидом образуется



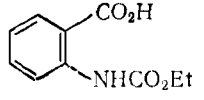
3,4-дигидро-4-оксохиназолин. Угадав потенциальные возможности этой реакции, он в тех же условиях исследовал взаимодействие антраниловой кислоты с высшими амидами. Формамид легко реагировал при 120—130 °С, но другие амиды требовали все более жестких условий, длительность реакции резко возрастала. К тому же при повышенных температурах процесс осложнялся заметным декарбоксилированием антраниловой кислоты. Детальное исследование механизма реакции (Мейер и Вагнер [169]) показало, что она идет в несколько стадий, и тогда появилась возможность улучшить результаты отдельных стадий и даже вводить другие исходные компоненты.



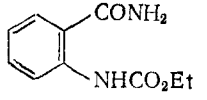
(64)

Выходы хиназолинов из высших амидов можно улучшить, если первую стадию реакции, образование ацилантраниловой кислоты, вести при невысокой температуре, а затем продолжать сплавление в более жестком режиме, который необходим для дегидратации в амид и замыкания кольца с потерей воды. Антраниловую кислоту с равным успехом можно заменить ее аммонийной солью, *N*-ациламмонийной солью или ацилантраниламидом.

В общем, предшественником хиназолина в синтезе Ниментовского может служить любое простое производное антраниловой кислоты, которое содержит соответствующий функциональный заместитель, например о-амидобензонитрилы под действием щелочного пероксида водорода превращаются [170] в соответствующие 3,4-дигидро-4-оксохиназолины. В подходящих условиях легко циклизуются также уретаны (**160**) и амидоуретаны (**161**) [171].

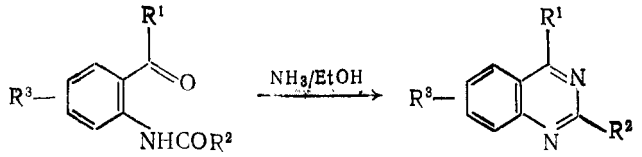


(**160**)



(**161**)

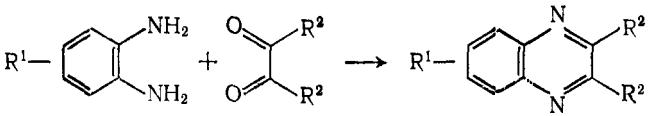
Из антраниловой кислоты и ее производных всегда получают 4-оксохиназолины, но взяв в качестве исходного соединения *о*-аминобензальдегид или *о*-аминоацетофенон, Бишлер [168] очень просто синтезировал хиназолины {схема (65)} с алкильным, арильным или водородным заместителем в положении 4. Реакция носит общий характер и использовалась [172] для получения алкилхиназолинов с метоксигруппой в бензольном кольце.




(65)

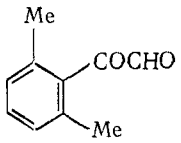
### 16.2.13.4. Хиноксалины

Классический синтез хиноксалинов состоит в конденсации *о*-фенилендиамина с глиоксалем, α-кетоальдегидом или α-дикетоном {схема (66)}; синтез настолько прост, что он ценится не только как препаративный метод, но и как способ характеристики дикетонов. Реакция глиоксаля с о-фенилендиамином дает незамещенный хиноксалин [173]; этот синтез носит общий характер

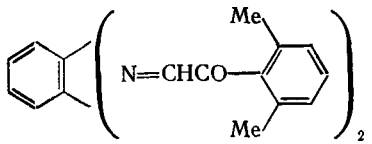



(66)

и не удается только с некоторыми стерически затрудненными α-дикетонами [159]. Арилглиоксаль (**162**) образует с *о*-фенилендиамином бис-основание Шиффа (**163**), но не хиноксалин. В трудных случаях реакции этого типа часто удается провести в диметиланилине в качестве растворителя.

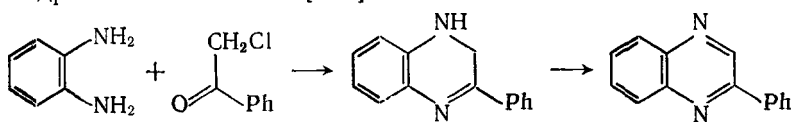



(162)



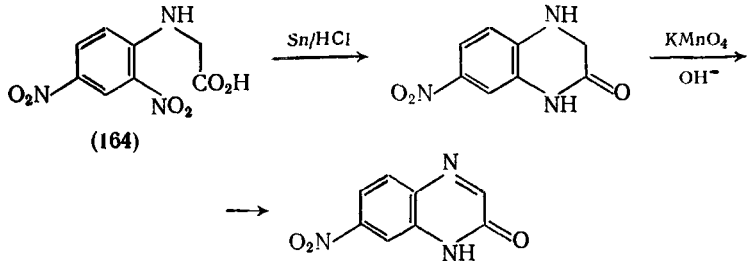

(163)

Судя по всему, сейчас разработано много простых и удобных вариантов реакции диальдегидов с диаминами. Так, замена диальдегида галогенкетоном приводит к 2-замещенным хиноксалинам, и этим способом из фенацилхлорида получен 2-фенилхиноксалин {схема (67)}. Аналогично, глиоксиловая, пировиноградная кислоты и их эфиры с высоким выходом образуют 2-гидроксихиноксалины [174].




(67)

В 1953 г. Хорнер и сотр. предложили надежный широко применимый синтез 2-гидроксихиноксалинов [175]. Он основан на восстановлении производных о-нитро-*N*-фенилглицина, получаемых взаимодействием о-хлорнитробензолов с глицином. При восстановлении динитрофенилглицина (164) происходит внутримолекулярная циклизация {схема (68)} и образуется 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин, который далее окисляют перманганатом в 2-гидроксихиноксалин.

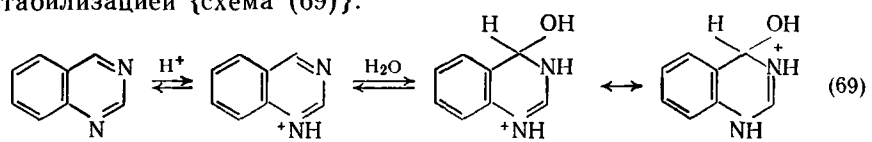



(164)

(68)

### 16.2.14. ОБЩАЯ ХИМИЯ БЕНЗОДИАЗИНОВ

Химические свойства бензодиазинов легко предвидеть, но естественно, что определенные члены ряда отличаются от других аналогов своим специфическим характером. Это положение хорошо иллюстрируют примеры из химии хиназолина. Все бензодиазины относительно устойчивы, однако хиназолин разлагается при нагревании с водными растворами кислот и щелочей на бензальдегид и муравьиную кислоту. Все бензодиазины — основания и протонируются в водных кислотах, и только катион хиназолина в отличие от катионов других бензодиазинов обратимо присоединяет воду по связи 3,4. Полагают, что такая реакционная способность вызвана двумя факторами: (а) в результате конденсирования бензольного кольца с пиримидиновым 3,4-связь хиназолинов получила характер высоколокализованной двойной связи и, следовательно, легко присоединяет нуклеофилы; (б) протонирование азота N-1 в хиназолиновом кольце и последующая гидратация приводят к системе амидиния с повышенной резонансной стабилизацией {схема (69)}.




(69)

Обратимое присоединение воды рассматривается как ковалентная гидратация, и оно, как правило, определяет химическое поведение в кислых водных растворах. Убедительное доказательство такой гидратации представляет наблюдение Альберта и сотр. [176], что незамещенный хиназолин на порядок более основен, чем 4-метилхиназолин, тогда как при нормальной последовательности более сильным основанием должно быть именно 4-метилпроизводное. Данные УФ-спектроскопии показывают, что протонирование хиназолина в водной среде решительно изменяет спектральные характеристики, но спектры 4-метилхиназолина в

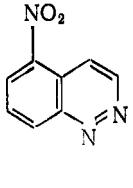
кислом и нейтральном растворах по существу одинаковы. Другой довод в пользу существования гидратированной формы хиназолина дает его мягкое окисление в водных кислотах с образованием 3,4-дигидро-4-оксохиназолина, что и должно получиться из α-карбиноламина.

Из этого обсуждения следует вывод, что степень гидратации хиназолина существенно зависит от заместителей в положениях 2 и 4 хиназолинового кольца и в его ароматическом кольце. Влияние заместителей может быть стерическим или электронным, например (+*I*)-эффект 4-метильной группы должен понижать реакционную способность 3,4-двойной связи. Альберт и сотр. [177] показали, что гидратация затрудняется 4-циано- и 4-хлорзаместителями; таким образом, влияние заместителей с (+*I*) и (—*I*)-эффектами оказалось одинаковым, и это позволяет считать стерические эффекты более существенными, чем электронные. Электроноакцепторные заместители в положении 2 обычно снижают тенденцию к гидратации; сходное, хотя и меньшее, влияние оказывают заместители в бензольном кольце.

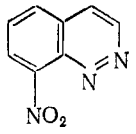
### 16.2.14.1. Электрофильное замещение

Электрофильное замещение бензодиазинов в целом не очень широко исследовано, однако можно оценить некоторые общие тенденции. Диазины без активирующих заместителей не подвергаются электрофильному замещению. В бензодиазинах имеются доступные атаке положения в бензольном кольце; там возможно и действительно происходит замещение, хотя и в жестких условиях.

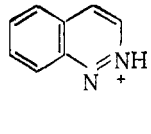
Электрофильное замещение в циннолинах описано мало, очевидно потому, что замещенные циннолины легче получить прямым синтезом. Расчет методом молекулярных орбит [178] показал, что по реакционной способности в реакциях электрофильного замещения отдельные положения циннолинового кольца располагаются в последовательности $5 = 8 > 6 = 7 > 3 \gg 4$. Таким образом, наиболее активны должны быть положения 5 и 8, что и подтвердило нитрование [179] в серной кислоте, с образованием 5-нитроциннолина (**165**) и 8-нитроциннолина (**166**), с выходом 33 и 28 % соответственно. В 80 %-ной серной кислоте в нитрование вступает, по-видимому, не циннолин, а катион 2-циннолиния (**167**); он нитруется в 287 раз медленнее катиона изохинолиния (!).



(**165**)



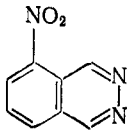
(**166**)



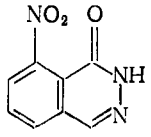
(**167**)



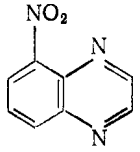
В кольце фталазина самыми активными в замещении должны быть эквивалентные положения 5 и 8. Нитрование фталазина нитратом калия в концентрированной серной кислоте дает в основном 5-нитрофталазин (**168**) с примесью 5-нитрофталазинона-4 (3*H*) (**169**) [180].



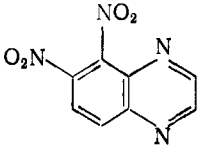
(**168**)



(**169**)



(**170**)

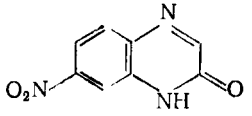


(**171**)

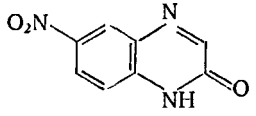
В силу симметрии хиноксалинового кольца положения 5 и 8 эквивалентны; расчет энергии локализации электронов [181] показывает, что замещение должно происходить преимущественно в положении 5 (**8**). Нитрование хиноксалина требует жестких условий: с концентрированной азотной кислотой и олеумом при 90 °С за 24 ч было получено 1,5 % 5-нитропроизводного (**170**), а в качестве главного продукта выделен с выходом 24 % 5,6-динитрохиноксалин (**171**).

Если бензольное кольцо активировано заместителями, нитрование идет легко и обычно соответствует правилам простой теории валентных связей.

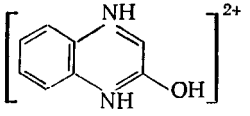
Когда активирующие заместители присутствуют в гетероциклическом кольце, положение осложняется и, как показал пример 2-гидроксихиноксалина, сильно зависит от условий реакции. В уксусной кислоте 2-гидроксихиноксалин нитруется в 1,2-дигидро-7-нитро-2-оксохиноксалин (**172**), но нитрование смесью кислот дает 1,2-дигидро-6-нитро-2-оксохиноксалин (**173**); остальные продукты, по-видимому, отвечают исходному образцу — нейтральному 2-гидроксихиноксалину в уксусной кислоте и протонированному хиноксалину (**174**) в смеси кислот.



(**172**)



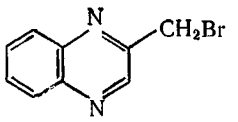
(**173**)



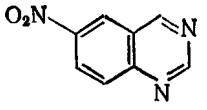
(**174**)

Попытки бромировать 2-метилхиноксалин бромом в уксусной кислоте [182] привели к смеси 2-бромметилхиноксалина (**175**) и 2-дибромметилхиноксалина (выходы 27 и 33 %), замещение в ядре не удалось. Этот результат подтвердил, что без сильных активирующих заместителей более вероятна реакция в боковой цепочке, а не в кольце.

Единственная известная реакция электрофильного замещения хиназолина — это его нитрование. Из теоретических соображений [183] следует, что реакционная способность различных положений



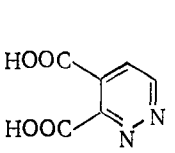
(175)



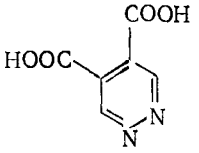
(176)

кольца убывает в порядке $8 > 6 > 5 > 7 \gg 4 > 2$, однако нитрование дымящей азотной кислотой в конц. $H_2SO_4$ дало с выходом 56 % 6-нитрохиназолин (**176**) [184]. Предполагалось, что (**176**) — результат нитрования гидратированного катиона, но это кажется маловероятным в безводной реакционной среде. По-видимому, здесь нитруются моно- или дикатион [185].

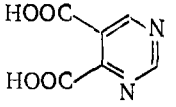
Начальные стадии окисления ароматических соединений перманганатом, по-видимому, аналогичны электрофильному замещению, и щелочной перманганат окисляет бензодиазины в соответствующие диазинкарбоновые кислоты. Циннолин и фталазин дают при этом соответственно пиридазиндикарбоновую-3,4 (**177**) и пиридазиндикарбоновую-4,5 (**178**) кислоты. Хиназолин окисляется в основном в пиримидиндикарбоновую-4,5 кислоту (**179**) с примесью 3,4-дигидро-4-оксохиназолина (результат окисления гидратированного хиназолина). Из хиноксалина получена пиразиндикарбоновая-2,3 кислота (**180**).



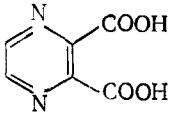
(177)



(178)



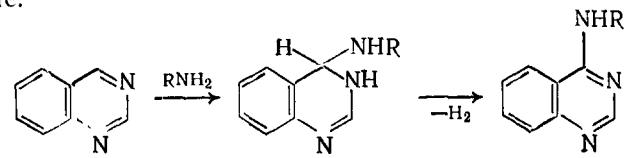
(179)



(180)

### 16.2.14.2. Нуклеофильное замещение

Реакции прямого нуклеофильного замещения бензодиазинов, например аминирования, не описаны. По всей вероятности, это объясняется тем, что замещенные бензодиазины легче получить другими методами. Хиназолин можно непосредственно аминировать амидом натрия в положение 4, в полном согласии с предсказаниями теории [186]. Таким же образом, действием гидразина, получен 4-гидразинохиназолин, однако учитывая известную реакционную способность 3,4-связи хиназолина (см. выше), эти реакции скорее можно рассматривать как последовательное присоединение-окисление {схема (70)}, чем как прямое нуклеофильное замещение.



(70)

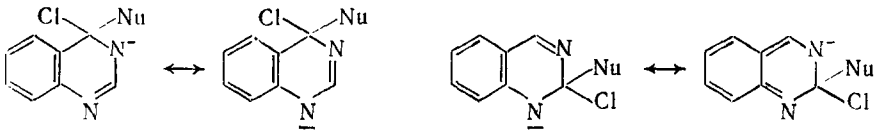


*Таблица 16.2.4. Константы скорости реакции этоксида с галогенбензодиазинами при 20 °C*

| Галогенбензодиазин | Константа скорости, л моль$^{-1}$·с$^{-1}$ | Галогенбензодиазин | Константа скорости, л моль$^{-1}$·с$^{-1}$ |
|---|---|---|---|
| 2-Хлорхиназолин | $3{,}00 \cdot 10^{-3}$ | 1-Хлорфталазин | $1{,}86 \cdot 10^{-3}$ |
| 2-Хлорхиноксалин | $8{,}35 \cdot 10^{-3}$ | 4-Хлорциннолин | $4{,}74 \cdot 10^{-3}$ |

Как и с диазинами, реакции нуклеофильного замещения обычно ограничиваются замещением атома галогена. Данные по кинетике замещения некоторых монохлорбензодиазинов с атомом хлора в гетероциклическом кольце [187] представлены в табл. 16.2.4; в ней нет сведений о скорости реакций 4-хлорхиназолина и 3-хлорциннолина, однако константы скорости реакции 2-хлор- и 4-хлорхиназолина с пиперидином равны соответственно $4{,}79 \cdot 10^{-4}$ и 3,11 моль$^{-1}$·с$^{-1}$. Таким образом, 4-хлорхиназолин по реакционной способности превосходит свой 2-изомер в 6500 раз. Данные о скорости реакции 3-хлорциннолина неизвестны, но в 3,4-дихлорциннолине атом 4-Cl более подвижен в реакциях замещения, и по относительной реакционной способности хлорбензодиазины можно с достаточной степенью достоверности расположить в ряд: 4-хлорхиназолин > 2-хлорхиноксалин > 4-хлорциннолин > 2-хлорхиназолин > 1-хлорфталазин ≈ 3-хлорциннолин.

При наращивании бензольного кольца на галогендиазин активность атома галогена к нуклеофильному замещению повышается, вероятно в силу высокой резонансной стабилизации переходного состояния, ведущего к конечным продуктам. Константа скорости реакции 4-хлорхиназолина с пиперидином при 20 °C равна 3,1 моль$^{-1}$·с$^{-1}$, для 4-хлорпиримидина $1{,}5 \cdot 10^{-3}$ моль$^{-1}$·с$^{-1}$, т. е. реакционная способность этих соединений различается примерно в 2000 раз. Однако реакционная способность 2-хлорхиназолина и 2-хлорпиримидина различается всего лишь в 1,4 раза ($4{,}79 \cdot 10^{-4}$ и $3{,}34 \cdot 10^{-4}$), и это ясно говорит о повышенной стабильности резонансных форм (**181**) — (**182**) по сравнению с (**183**) — (**184**).



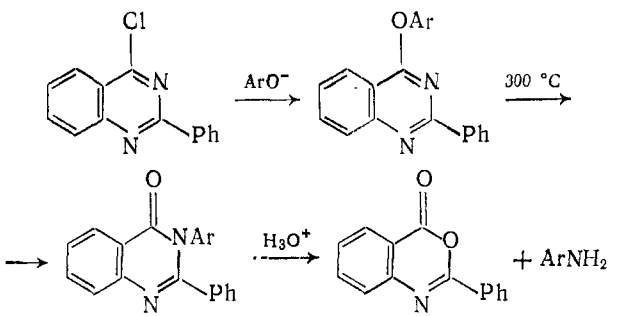
(181) (182) (183) (184)

4-Хлорхиназолин спонтанно реагирует с метанолом, давая 4-метоксихиназолингидрохлорид; алкоголиз, по-видимому, автокатализируется выделяющимся хлоридом водорода. Реакция с этанолом сильно ускоряется кислотами, но интересно, что в присутствии следов гидроксида натрия 4-хлорхиназолин можно даже

перекристаллизовать из этанола. Гидролиз 4-хлорхиназолина в кипящей воде заканчивается за 15 мин; здесь вероятен механизм, включающий ковалентную гидратацию [188].

Замещение галогена в 4-хлорхиназолинах на алкоксид-ион представляет лучший метод синтеза эфиров 4-гидроксихиназолина, так как прямое алкилирование 3,4-дигидро-4-оксохиназолина идет преимущественно по атому N, а не по O. Другая методика рекомендует кипячение хлорхиназолина с алкоголятом в спирте, но фениловые эфиры лучше получать без спиртовых растворителей, сплавляя галогенпроизводное с фенолом в присутствии гидроксида натрия или калия.

Высокая реакционная способность 4-хлорхиназолинов по отношению к фенолам полезна не только в синтезе 4-арилоксихиназолинов; на этой основе разработан также эффективный способ превращения фенолов в соответствующие анилины, идущий с высоким общим выходом [189]. Феноляты реагируют с 4-хлорхиназолинами в диметилформамиде и дают 4-арилоксихиназолины, которые при термолизе около 300 °C перегруппировываются по Чапмену в соответствующие 3-арил-3,4-дигидро-4-оксохиназолины, а эти последние гидролизуются водой, образуя ариламин и фенилбензоксазинон {схема (71)}. Дополнительное преимущество мето-



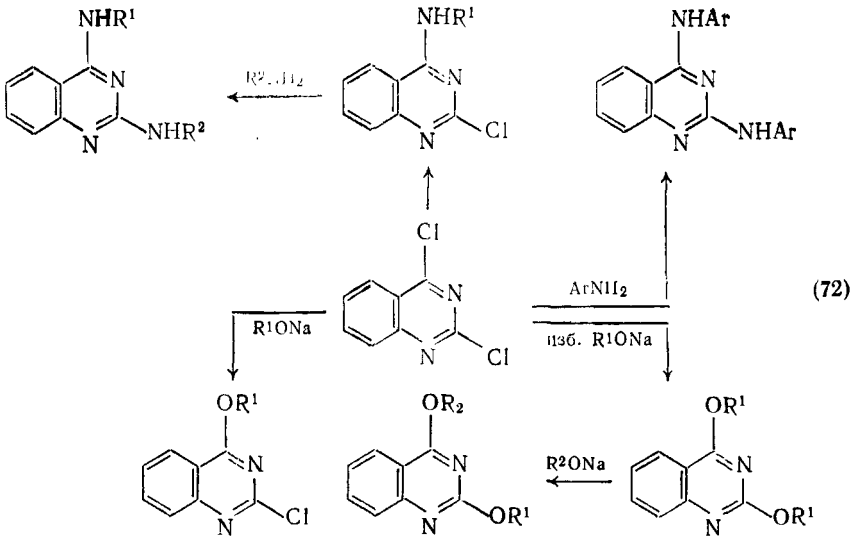

(71)

да в том, что из побочного продукта можно в две простые стадии регенерировать хлорхиназолин.

Существенная разница в реакционной способности [168] положений 2 и 4 2,4-дихлорхиназолина позволяет вести селективное замещение: с 1 экв алкоголята или с избытком алкиламина он дает соответственно 4-алкокси-2-хлор и 4-амино-2-хлорхиназолины. Ариламины в большинстве случаев ведут себя иначе {схема (72)}, и реакция не останавливается на стадии моноаминирования.

2-Хлорхиназолины также вступают в реакции замещения, и при действии спиртового аммиака, алкиламинов и гидразина из них соответственно получают 2-амино-, 2-алкиламино- и 2-гидразинопроизводные. Реакция 2-хлорхиназолина с триэтиламином интересна образованием 2-диэтиламинохиназолина, по-видимому, с





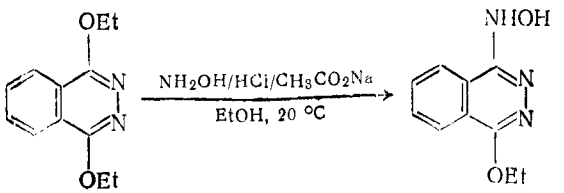

(72)

отщеплением этилхлорида. В химии хиназолина наблюдались и другие примеры подобного поведения.

Нуклеофильное замещение в ряду фталазина в основном представлено замещением атома галогена в галогенфталазинах. 1-Галогенфталазины при кипячении с растворами алкоголятов в соответствующих спиртах легко переходят в 1-алкоксифталазины. Реакция с фенолами и $K_2CO_3$ при 100 °C дает феноксифталазины.

Аминофталазины получают непосредственно реакцией 1-галогенфталазинов, 1-алкоксифталазинов или метилтиофталазинов с аммиаком или аминами.

Из 1,4-дихлорфталазинов с алкоголятами натрия аналогично образуются 1,4-диалкоксифталазины [190], хотя эту реакцию можно остановить на стадии 1-алкокси-4-хлорфталазина. 1,4-Диалкоксифталазины служат исходным сырьем в синтезе 1-алкокси-4-гидроксиаминофталазинов, которые обладают жаропонижающим, противовоспалительным, гипотензивным и бронхорасширяющим действием и, кроме того, применяются как стимуляторы дыхания. При перемешивании 2,5-диалкоксифталазинов с буферным спиртовым раствором гидрохлорида гидроксиламина селективно замещается одна из алкоксигрупп {схема (73)}.



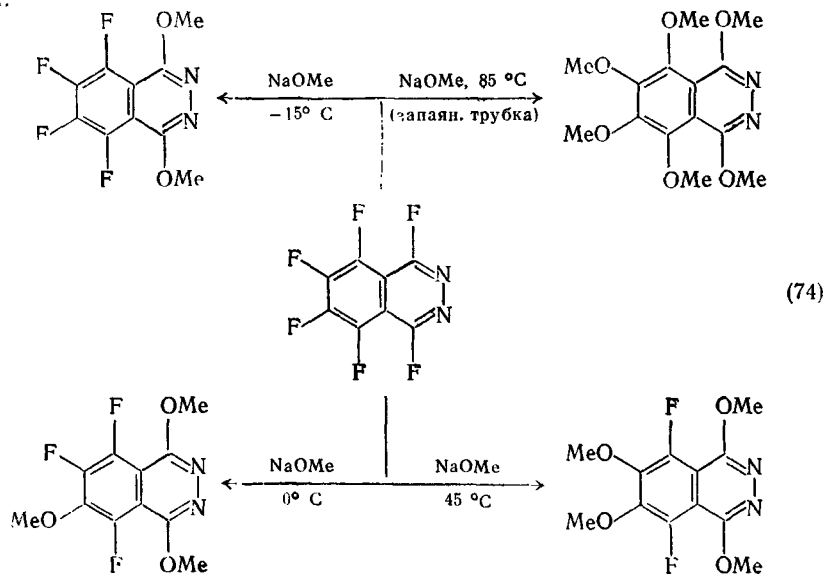

(73)

1,4-Дихлорфталазины реагируют с аммиаком или алкиламинами в несколько стадий, давая 1-амино- или 1-алкиламино-4-хлорфталазины, но ароматические амины надо брать в эквимольных количествах, иначе сразу могут получиться 1,4-диариламинофталазины. 1,4-Диаминофталазины удобнее синтезировать по реакции диалкоксифталазинов с соответствующим амином при высокой температуре. Так, кипячением 1,4-дифеноксифталазина с морфолином получают 1,4-диморфолинофталазин.

Повышенную реакционную способность обнаруживают атомы галогена не только в гетероциклическом, но и в бензольном кольце. Описан [191] синтез и исследовано нуклеофильное замещение 1,4,5,6,7,8-гексафторфталазина с метоксидом при различных температурах. Удалось последовательно заместить все атомы фтора {схема (74)}, хотя кинетические данные отсутствуют.

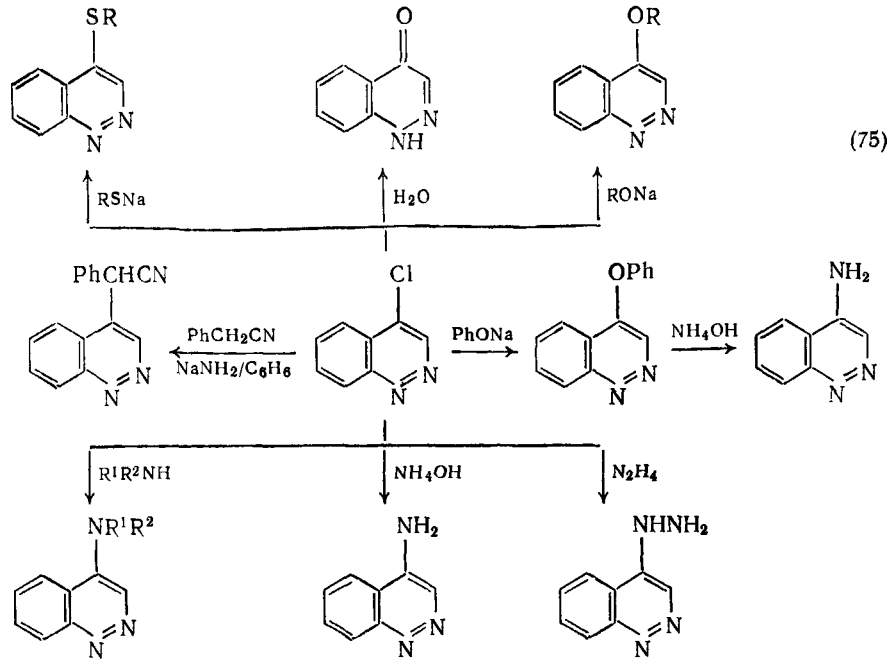
Галоген, метилсульфонил ($MeSO_2$—), метилсульфинил (MeSO—), нитрильная и меркаптогруппы в положении 4 циннолинового кольца подвижны и легко замещаются; наиболее важные производные циннолина получают из 4-хлорциннолина, и некоторые из таких превращений показаны на схеме (75).

3-Галогенциннолины в общем менее реакционноспособны, чем изомерные 4-галогенпроизводные, и вступают в замещение в достаточно жестких условиях. 3-Бромциннолин дает с водным аммиаком при 130—140 °C в присутствии сульфата меди 3-аминоциннолин; с метоксидом натрия в метаноле при 120 °C (запаянная трубка) получается 3-метоксисоединение. Как и дигалогендиазолины, 3,4-дигалогенциннолины реагируют ступенчато, и это дает возможность вводить в молекулу различающиеся заместители.




(74)

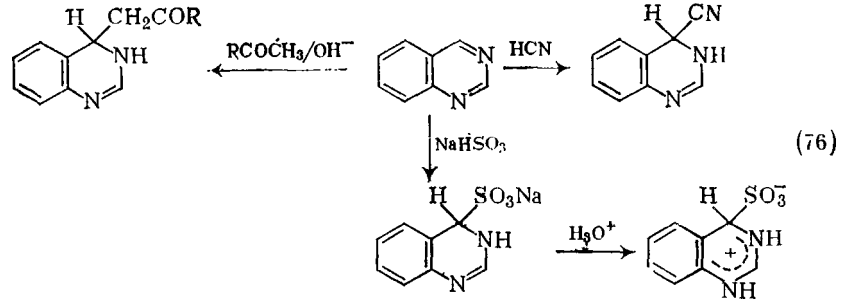





(75)

### 16.2.14.3. Реакции с металлорганическими реагентами и другими нуклеофилами

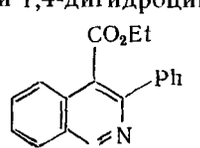
Аномальная гидратация хиназолина обсуждалась выше, но если 3,4-связь и в самом деле высоко локализована, то к ней должны присоединяться и другие нуклеофилы. Это предположение вполне оправдалось: все обычные анионные реагенты, например *бисульфит натрия*, *цианид водорода*, *ацетофенон*, *бутанон-2*, *циклогексанон*, легко реагируют с 3,4-двойной связью с образованием устойчивых аддуктов {схема (76)}:



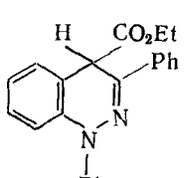

(76)

Хиноксалин менее активен в реакциях присоединения, но все же известны его аддукты с бисульфитом натрия и HCN. Циннолины и фталазины, по-видимому, в этих условиях устойчивы.

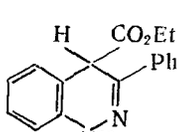
Все бензодиазины присоединяют металлорганические реагенты, по-видимому, в положение 1,4-, хотя примеры в ряду циннолина не вполне достоверны [160]. Этиловый эфир 3-фенилциннолинкарбоновой-4 кислоты (**185**) реагирует аномально и при действии фениллития дает с низким выходом 1,4-дигидро-1-фенилциннолин (**186**) и 1,4-дигидроциннолин (**187**).



(**185**)



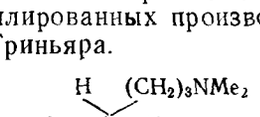
(**186**)



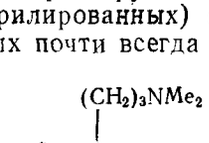
(**187**)

Фталазин с реагентами Гриньяра [192] легко претерпевает 1,2-присоединение, образуя 1-алкил- или 1-арил-1,2-дигидрофталазины. Фенилмагнийбромид присоединяется к связи C—N, давая 1,2-дигидро-1-фенилфталазин, неустойчивый в условиях реакции и легко окисляющийся воздухом в 1-фенилфталазин (общий выход 44 %). Аналогично реагируют алкилмагнийгалогениды, но образующиеся из них 1,2-дигидрофталазины обычно более стабильны, хотя их можно окислить феррицианидом калия в соответствующие фталазины. Так, из 3-диметиламинопропилмагнийхлорида и фталазина получен 1,2-дигидро-1-(3-диметиламинопропил)фталазин (**188**), окисленный $K_3Fe(CN)_6$ [193] во фталазин (**189**) с выходом 55 %. 1-Алкил- и 1-арилфталазины обычно присоединяют RMgX по связи 3,4.

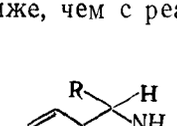
Алкил- и арилли́тий также реагируют с фталазином с образованием алкилированных (арилированных) фталазинов, но выход алкилированных производных почти всегда ниже, чем с реагентами Гриньяра.



(**188**)



(**189**)

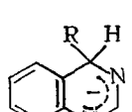


(**190**)

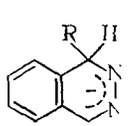
Хиназолины также вступают в реакцию с метил-, этил-, изопропил-, бензил-, *трет*-бутил- и фенилмагнийгалогенидами, давая устойчивые 4-алкил-3,4-дигидрохиназолины (**190**). Дигидропроизводные чаще всего окисляют в хиназолины феррицианидом калия, но если алкильная группа имеет большой объем, ожидаемый продукт может и не получиться. Так, 4-*трет*-бутил-3,4-дигидрохиназолин (**190**, R = *трет*-бутил) при действии щелочного феррицианида теряет *трет*-бутильную группу и дает незамещенный хиназолин.



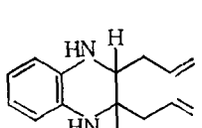
И хиназолин, и фталазин дают продукты моноалкилирования, по-видимому вследствие дезактивации второй связи C—N при делокализации заряда в промежуточном металлокомплексе [см. (**191**) и (**192**)]. В хиноксалине делокализация заряда минимальна, и тут можно ждать реакции с двумя эквивалентами металлорганического соединения. Действительно, при действии аллилмагнийбромида хиноксалин присоединяет 2 моль этого реагента и превращается в 2,3-диаллил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин (**193**).



(**191**)



(**192**)



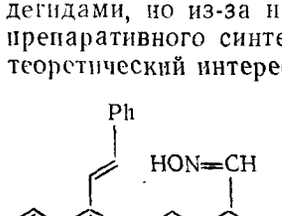
(**193**)

### 16.2.14.4. Реакционная способность боковых цепей

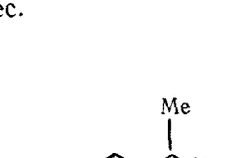
Протоны алкильных групп в α- или γ-положении к кольцевому *N*-атому бензодиазинов имеют кислый характер (ср. с алкилпиридинами и алкилдиазинами) вследствие резонансной стабилизации образующихся карбанионов. Эти карбанионы участвуют во многих реакциях, характерных для активных метиленовых соединений. 4-Метилциннолин при конденсации с бензальдегидом с хорошим выходом дает 4-стирилциннолин (**194**), но не реагирует или дает полимерные продукты со многими производными бензальдегида, например салициловым альдегидом и *п*-нитробензальдегидом. Реакции этого типа катализируются хлоридом цинка, однако в ряду циннолина он почти не влияет на выход продуктов.

Нитрозирование 4-метилциннолина этилнитритом в кислой среде с хорошим выходом дает оксим (**195**). 3-Метилциннолин, напротив, не реагирует ни с альдегидами, ни с этилнитритом, что объясняется различием в кислотности протонов 3- и 4-метильных групп.

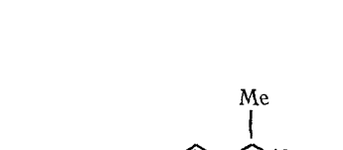
1-Метилфталазины, 4-метилхиназолины и 2-метилхиноксалины, как и 4-метилциннолин, конденсируются с ароматическими альдегидами, но из-за низкого выхода эти реакции не пригодны для препаративного синтеза алкенильных производных и имеют лишь теоретический интерес.



(**194**) (**195**)

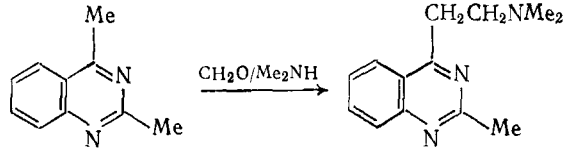


(**196**)



(**197**)

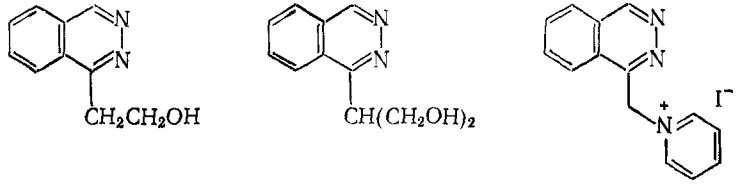
Точный эксперимент [194] окончательно установил порядок относительной реакционной способности алкильных групп в положениях 2 и 4 хиназолинового цикла. 4-Метил- и 2,4-диметилхиназолин образуют с морфолином или диметиламином и $CH_2O$ (реакция Манниха) исключительно 4-замещенные продукты {схема (77)}; однако 4-$CH_3$-группа уступает по активности ацетильной группировке, так как 7-ацетил-2,4-диметилхиназолин (**196**) в тех же условиях превращается в 2,4-диметил-7-(3-диметиламинопропионил)хиназолин (**197**).




(77)

Показано также, что 1-метилфталазин реагирует с водным формальдегидом. Кипячение их водной смеси в течение 4 ч привело к 1-(2-гидроксиэтил)фталазину (**198**); после 16 ч кипячения в пиридине был получен продукт конденсации с мольным составом 2 : 1 (**199**).

Большинство алкилбензодиазинов реагирует со смесью пиридин/иод, образуя четвертичные соли типа (**200**); это превращение еще раз подтвердило общий характер их реакционной способности.



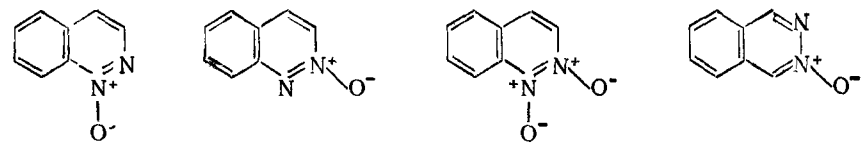

(**198**) (**199**) (**200**)

### 16.2.14.5. *N*-Оксиды бензодиазинов

Первый синтез *N*-оксида циннолина осуществили Аткинсон и Симпсон [195], которые нашли, что обработка некоторых 3,4-дизамещенных циннолинов пероксидом водорода в уксусной кислоте дает высокие выходы моно-*N*-оксидов, и приписали им строение 1-оксидов циннолинов. Позднее было установлено, что образование 1-оксида облегчено, если положение 3 занимает заместитель с большим объемом, но в других случаях предпочтительно получается 2-оксид. Незамещенный циннолин при окислении дает смесь 1-оксида (**201**), 2-оксида (**202**) и 1,2-диоксида (**203**) в соотношении 25,9 : 49,2 : 0,3. Ди-*N*-оксид образуется и при дальнейшем окислении монооксидов.

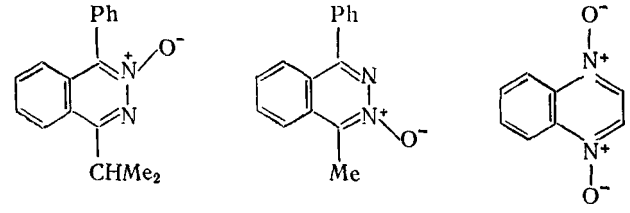
*N*-оксиды фталазинов получают прямым окислением монопероксифталевой кислотой. Незамещенный фталазин дает при 0 °C 2-оксид (**204**) с высоким выходом; несимметричные фталазины






(**201**) (**202**) (**203**) (**204**)

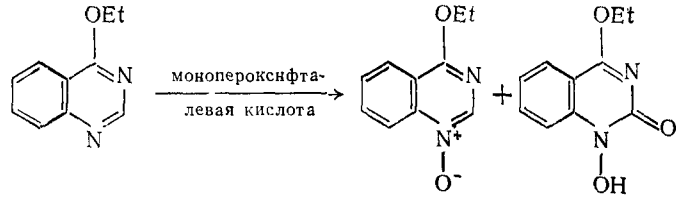
обычно образуют оба монооксида, но точное соотношение изомеров зависит от стерических и электронных факторов заместителей. 1-Изопропил-4-фенилфталазин дает исключительно 3-оксид (**205**), а 1-метил-4-фенилфталазин — преимущественно 2-оксид (**206**). Неизвестно ни одного 2,3-диоксида фталазинов.




(**205**) (**206**) (**207**)

Хиноксалины образуют *N*-оксиды легче любых других представителей бензодиазинов (ср. диазины). Для окисления рекомендуется перуксусная кислота, а не смесь $CH_3COOH—H_2O_2$, которая окисляет хиноксалин в хиноксалиндион-2,3. Как правило, с 1 экв кислоты образуется монооксид, а с ее избытком ди-*N*-оксид (**207**). Заместители в положениях 2 и 3 влияют так же, как и в случае других бензодиазинов.

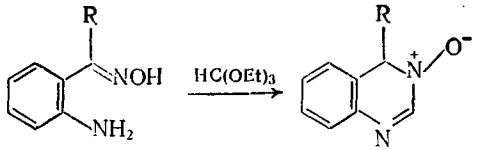
1-Оксид хиназолина не описан, хотя известны некоторые его 4-замещенные производные. При действии на хиназолин уксусной кислоты с пероксидом водорода окисление проходит через протонированный гидрат и приводит к 3,4-дигидро-4-оксохиназолину. Если положение 4 кольца замещено, такое окисление хиназолина в 1-оксид проводят монопероксифталевой кислотой {схема (78)}; выходы зависят от природы заместителя.




(78)

3-Оксиды хиназолинов получены не прямым окислением, а конденсацией ортомуравьиного эфира с оксимами *о*-аминобензальдегидов или -кетонов {схема (79), R = H}.

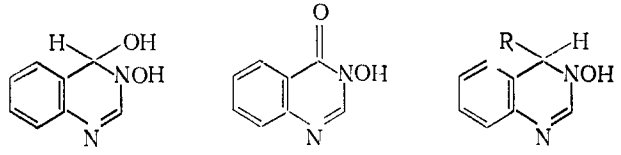
*N*-Оксиды бензодиазинов, как правило, вступают во все реакции, характерные для этой серии диазинов. Их дезоксидируют



(79)

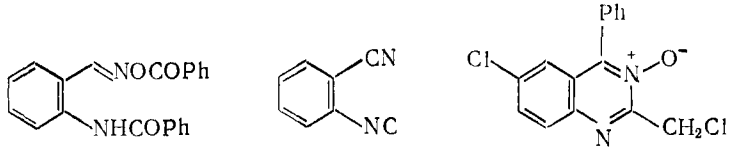
тригалогенпроизводными фосфора, вводят в реакцию присоединения по Рейссерту (если гетероциклическое кольцо активировано к электрофильному замещению), в реакции восстановительного ацетилирования ацетангидридом, восстановительного хлорирования хлороксидом фосфора и замещения в α-метильной группе.

3-Оксиды хиназолинов аномальны по характеру и быстро гидролизуются в сильных щелочных средах; 3-оксид самого хиназолина дает при этом оксим *о*-аминобензальдегида. 3-Оксид хиназолина, который существует преимущественно в гидратированной форме (**208**), легко окисляется в 3-гидрокси-3,4-дигидро-**4**-оксохиназолин (**209**). Нуклеофилы типа HCN или гидразина образуют с хиназолиноксидом нестойкие продукты присоединения по связи 3,4 (**210**), которые спонтанно отщепляют воду и загрязняют реакционную смесь 4-замещенными хиназолинами.



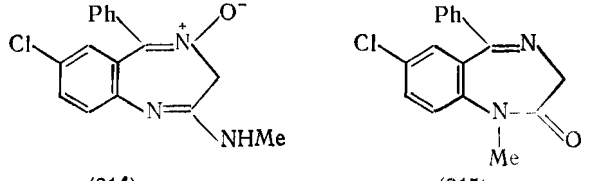
(208) (209) (210)

В нормальных условиях реакции Рейссерта происходит расщепление кольца с образованием оксима аминобензальдегида (**211**); аналогичная фрагментация с образованием *о*-изоцианобензонитрила (**212**) наблюдалась при действии ацетангидрида.



(211) (212) (213)

Пытаясь провести простые реакции замещения 3-оксида 4-фенил-6-хлор-2-хлорметилхиназолина (**213**), Штернбах и сотр. [196] сделали важное открытие. С диалкиламинами оксид (**213**)



(214) (215)

дает ожидаемые 2-диалкиламинометильные соединения, но первичные алкиламины вызывают расширение цикла, например продуктом реакции с метиламином оказался 4-оксид 2-метиламино-5-фенил-7-хлор-3*H*-1,4-бензодиазепина (**214**). Соединения (**214**) и близкое ему (**215**), хорошо известные под названиями либриум и валиум, по-видимому, входят в число самых распространенных транквилизаторов, производимых сейчас промышленностью.

## *Литература*


1. *M. Tisler and B. Stanovnik,* Adv. Heterocyclic Chem., 1968, **9**, 211.
1a. *A. Albert, R. J. Goldacre, and J. Phillips,* J. Chem. Soc., 1948, 2240.
1б. *W. C. Schneider,* J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 627.
2. *J. D. Mason and D. L. Aldous,* in «Heterocyclic Compounds», ed. R. N. Castle, Wiley, New York, 1973, vol. 28.
3. *J. Levisalles and P. Baranger,* Compt. rend., 1955, **240**, 444.
4. *R. H. Mizzoni and P. E. Spoerri,* J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 2201.
5. M. Amorosa and L. Lipparini, Ann. Chim. (Rome), 1959, **49**, 322.
6. *J. A. Giles and J. N. Schumacher,* Tetrahedron, 1961, **14**, 246.
7. *I. Kumashiro,* Nippon Kagaku Zasshi, 1961, **82**, 928 (Chem. Abs., 1962, **57**, 11 183).
8. *G. W. H. Cheeseman,* J. Chem. Soc., 1960, 242.
9. *P. Schmidt and J. Druey,* Helv. Chim. Acta, 1954, **37**, 134.
10. *G. W. Kenner and A. Todd,* in «Heterocyclic Compounds», vol. 6, ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1957. *Г. Кеннер, А. Тодд.* Гетероциклические соединения. М., Издатинлит, 1960, т. 6.
11. *D. J. Brown,* in «The Chemistry of Heterocyclic Compounds», ed. A. Weissberger, Interscience, New York, 1962, vol. 16.
12. *R. R. Hunt, J. F. M. McOmie, and E. R. Sayer,* J. Chem. Soc., 1959, 525.
13. *C. A. C. Haley and P. Maitland,* J. Chem. Soc., 1951, 3155.
14. *W. J. Hale,* J. Amer. Chem. Soc., 1914, **36**, 104.
15. *R. R. Hunt, J. F. M. McOmie, and E. R. Sayer,* J. Chem. Soc., 1959, 527.
16. *A. von Meyer,* J. prakt. Chem., 1889, **39**, 156.
17. *H. L. Wheeler and D. F. McFarland,* Amer. Chem. J., 1910, **43**, 19.
18. *R. O. Roblin, J. H. Williams, P. S. Winnek, and J. P. English,* J. Amer. Chem. Soc., 1940, **62**, 2002.
19. *W. Traube,* Annalen, 1923, **432**, 226.
20. *R. Behrend, H. Meyer, and O. Buckholz,* Annalen, 1901, **304**, 200.
21. O. Hromatka, U. S. Pat. 1941, 2 235 638 (Chem. Abs., 1942, 35, 4041).
22. *B. Staskun and H. Stephen,* J. Chem. Soc., 1956, 4708.
23. *G. W. Kenner, B. Lythgoe, A. Todd, and H. Topham.,* J. Chem. Soc., 1943, 388.
24 *H. Bredereck, R. Grompper, H. Schuh, and W. Theilig,* Angew. Chem., 1959, **71**, 573.
25. *F. G. P. Remfry,* J. Chem. Soc., 1911, 610.
26. *R. Hull,* J. Chem. Soc., 1951, 2214.
27. *Bayer,* Ger. Pat., 1906, 168 407.
28. *Bayer,* Ger. Pat., 1905, 163 136.
29. *G. W. Kenner, B. Lythgoe, A. Todd, and H. Topham,* J. Chem. Soc., 1943, 574.
30. *G. Shaw and R. N. Warrener,* J. Chem. Soc., 1958, 153.
31. *G. Shaw and R. N. Warrener,* J. Chem. Soc., 1959, 50.
32. *G. W. H. Cheeseman and E. S. G. Werstiuk,* Adv. Heterocyclic Chem., 197? **14**, 99.
33. *J. P. Marion,* Chimia, 1967, **21**, 510.
34. *R. G. Jones,* J. Amer. Chem. Soc., 1949, **71**, 78.
35. *E. Felder, D. Pitre, S. Boveri, and E. B. Grabitz,* Chem. Ber., 1967, **100**, 55?
36. *K. W. Blake, A. E. A. Porter, and P. G. Sammes* неопубликованные данны?
37. *N. Vinot and J. Pinson,* Bull. Soc. chim. France, 1968, 4970.
38 *D. G. Farnum and G. R. Carlson,* Synthesis, 1972, 191.

39. *F. Tutun*, J. Chem. Soc., 1910, 2495.
40. *E. Zbiral and J. Stroh*, Annalen, 1969, **727**, 231.
41. *K. W. Blake, A. E. A. Porter, and P. G. Sammes*, J. C. S. Perkin I, 1972, 2494.
42. *R. A. Baxter and F. S. Spring*, J. Chem. Soc., 1947, 1147.
43. *M. L. Crossley and J. P. English*, U. S. Pat., 1946, 2 394 963 (Chem. Abs., 1946, 40, 3143).
44. *E. Ochiai and M. Yanai*, J. Pharm. Soc. Japan., 1939, **59**, 18.
45. *T. L. Chan and J. Miller*, Austral. J. Chem., 1967, **20**, 1595.
46. *N. B. Chapman and D. Q. Russel-Hill*, J. Chem. Soc., 1956, 1563.
47. *H. Rutner and P. E. Spoerri*, J. Heterocuclic Chem., 1966, **3**, 435.
48. *K. Eichenberger, R. Rometsch, and J. Druey*, Helv. Chim. Acta., 1956, **39**, 1755.
49. *S. Linholter, A. B. Kristensen, R. Rosenoern, S. E. Nelsen, and H. Kaaber*, Acta Chem. Scand., 1961, **15**, 1660.
50. *A. Albert, D. J. Brown, and G. W. H. Cheeseman*, J. Chem. Soc., 1952, 4219.
51. *G. Palamidessi and N. Bonanomi*, Farmaco, Ed. Sci., 1966, **21**, 799.
52. *G. Vernin, H. J. M. Dou, and J. Metzger*, Bull. Soc. chim. France, 1972, 1173.
53. *C. M. Atkinson and C. J. Sharpe*, J. Chem. Soc., 1959, 3040.
54. *F. Minisci, G. P. Gardini, R. Galli, and F. Bertini*, Tetrahedron Letters, 1970, 15.
55. *G. P. Gardini, F. Minisci, G. Palla, A. Arnone and R. Galli*, Tetrahedron Letters, 1971, 59.
56. *A. Hirschberg and P. E. Spoerri*, J. Org. Chem., 1961, 26, 2356.
57. *J. D. Behun and R. Levine*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 3379.
58. *M. R. Kamal and R. Levine*, J. Org. Chem., 1962, 27, 1355.
59. *A. Holland*, Chem. and Ind. (London), 1954, 786.
60. *R. L. Letsinger and R. Lasco*, J. Org. Chem., 1956, **21**, 812.
61. *I. Crossland and L. K. Ramussen*, Acta Chem. Scand., 1965, **19**, 1652.
62. *H. Bredereck, R. Gompper, and H. Herlinger*, Angew. Chem., 1958, **70**, 571.
63. *M. D. Potter and T. Henshall*, J. Chem. Soc., 1956, 2000.
64. *S. K. Chakrabartty and R. Levine*, J. Heterocyclic Chem., 1967, **4**, 109.
65. *G. P. Rizzi*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 1333.
66. *V. K. Smth, P. River, and S. Kushner*, U. S. Pat., 1954, 2 677 686.
67. *E. Fischer and H. Roeder*, Ber., 1901, **34**, 3751.
68. *S. Gabriel*, Ber., 1905, **38**, 630.
69. *P. A. Lavene and F. B. La Forge*, Ber., 1912, **45**, 608.
70. *H. Burrows and C. A. Keane*, J. Chem. Soc., 1907, 269.
71. *W. R. Boon, H. C. Carrington, N. Greenhalgh, and C. H. Vasey*, J. Chem. Soc., 1954, 3263.
72. *A. Einhorn and H. Von Diesbach*, Ber., 1907, 40, 4902.
73. C. Mannich and G. Heilner, Ber., 1922, **55**, 365.
74. *K. Folkers and T. B. Johnson*, J. Amer. Chem. Soc., 1933, **55**, 3361.
75. *H. Hoffmann*, Ber., 1888, **21**, 2332.
76. *S. R. Aspinall*, J. Amer. Chem. Soc., 1940, **62**, 2160.
77. *J. Tafel and H. B. Thomson*, Ber., 1908, 40, 4489.
78. *G. E. K. Branch*, J. Amer. Chem. Soc., 1916, **38**, 2466.
79. *R. A. Sulzbach and A. F. M. Iqbal*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1971, **10**, 127.
80. *H. I. X. Mager and W. Behrends*, Rec. Trav. chim., 1960, **79**, 282.
81. *C. L. Stevens, K. G. Taylor, and M. E. Munk*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 3574.
82. *T. Kato, Y. Yamanaka, and T. Shibata*, J. Pharm. Soc. Japan, 1967, **87**, 1096.
83. *M. Asai*, J. Pharm. Soc. Japan, 1959, **79**, 1273.
84. *M. Ogata and H. Kano*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1963, **11**, 29.
85. *M. Ogata and H. Kano*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1963, **11**, 35.
86. *M. Ogata, H. Watanabe, K. Tori, and H. Kano*, Tetrahedron Letters, 1964, 19.
87. *T. Nakagome*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1963, 11, 721.
88. *E. Hayashi, T. Higashino, C. Iijima, Y. Kono, and T. Doihara*, Yakugaku Zasshi, 1962, **82**, 584.
89. *H. Igeta*, Chem. Pharm. Bull (Japan), 1959, 7, 938.





90. *K. W. Blake and P. G. Sammes*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 1070.
91. *T. J. Delia, D. E. Portlock, and D. L. Venton*, J. Heterocyclic Chem., 1968, **5**, 449.
92. *A. Ya. Tikhonov and L. B. Volodarsky*, Tetrahedron Letters, 1975, **2721**.
93. *S. Spyroudis and A. Vargvoglis*, Synthesis, 1976, 837.
94. *H. Yamanaka*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1959, 7, 158.
95. *T. Itai and S. Natsume*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1963, **11**, 342.
96. *M. Hamana*, Yakugaku Zasshi, 1951, 71, 263.
97. *T. Nakagome*, Yakugaku Zasshi, 1963, 82, 253.
98. *M. Ogata and H. Kono*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1963, **11**, 29.
99. *E. Ochial and C. Kaneko*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1957, 5, 56.
100. *H. Igeta, M. Yamada, Y. Yoshioka, and Y. Kawazoe*, Chem. Pharm Bull. (Japan), 1967, **15**, 1411.
101. *G. Palamidessi and L. Bernardi*, Gazzetta, 1963, 93, 339.
102. *J. Cullen and D. Harrison*, J. Chem. Soc. (C), 1966, 495.
103. *S. Sako and T. Itai*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1966, **14**, 269.
104. *S. Sako*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1962, **10**, 956.
105. *M. Ogata*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1963, **11**, 1511.
106. *B. Klein, N. E. Hetman, and M. E. O'Donnell*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 1682.
107. *H. Bredereck, R. Grompper, and H. Herlinger*, Chem. Ber., 1958, **91**, 2832.
108. *R. Huisgen*, Angew. Chem., 1965, **75**, 628.
109. *E. Ochiai and Y. Yamanaka*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1955, **3**, 175.
110. *R. B. Augier and W. V. Corrau*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 1891.
111. *А. С. Елина, Н. С. Мусатова*, ХГС, 1967, № 1, с. 419.
112. *R. G. Micetich and J. C. Macdonald*, J. Chem. Soc., 1964, 1507.
113. *A. J. Klyver, J. P. van der Walt, and A. J. van Triet*, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 1953, **39**, 583.
114. *R. F. C. Brown, W. D. Crow, and R. K. Solly*, Chem. and Ind., (London), 1966, 343.
115. *T. J. Schwan and H. Tiekelmann*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 941.
116. *H. C. van der Plas and G. Geurtsen*, Tetrahedron Letters, 1964, 2093.
117. *T. Kauffmann, J. Hansen, K. Udluft, and R. Wirthwein*, Angew. Chem., 1964, **76**, 590.
118. *T. Kauffmann and A. Risberg*, Tetrahedron Letters, 1963, 1459.
119. *D. T. Moury*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 1909.
120. *P. A. Lavene and F. B. La Forge*, Ber., 1912, **45**, 608.
121. *Y. A. Tota and R. Elderfield*, J. Org. Chem., 1942, **7**, 313.
122. *G. Palamidessi and L. Panizzi*, Fr. Pat. 1964, 1 372 807 (Chem. Abs., 1965, **62**, 1674).
123. *G. Karmas and P. E. Spoerri*, J. Amer. Chem. Soc., 1957, **78**, 680.
124. *G. W. H. Cheeseman*, частное сообщение.
125. *K. W. Blake and P. G. Sammes*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 980
126. *G. A. Jeffery, S. Ghose, and J. O. Warwicker*, Acta Cryst., 1961, **14**, 881.
127. *P. Cucka*, Acta Cryst., 1963, **16**, 318.
128 *R. A. Godwin*, Ph. D. Thesis, London University, 1970.
129. *F. Arndt*, Angew. Chem., 1949, **61**, 397.
130. *D. G. McMinn*, Synthesis, 1976, 824.
131. R. O. Cain and A. E. A. Porter, неопубликованные данные.
132. *G. E. Hilbert and T. B. Johnson*, J. Amer. Chem. Soc., 1930, **52**, 2001.
133. *J. Pliml and F. Sorm*, Coll. Czech. Chem. Comm., 1965, **30**, 3744.
134. *A. E. A. Porter and P. G. Sammes*, Chem. Comm., 1970, 1103.
135. *P. J. Machin, A. E. A. Porter, and P. G. Sammes*, J. C. S. Perkin I, 1973, 404.
136. *P. G. Sammes and R. A. Watt*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 502.
137. *R. O. Roblin, P. S. Winnek, and J. P. English*, J. Amer. Chem., Soc., 1942, **64**, 567.
138. *P. Coad, R. A. Coad, S. Clough, J. Hyepock. R. Salisbury, and C. Wilkins*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 218.
139 *G. W. H. Cheeseman*, J. Chem. Soc., 1960, 242
140. *K. W. Blake*, Ph. D. Thesis, London University, 1970.

141. *C. Pedrali and A. Montegani*, J. Org. Chem., 1958, **23**, 778.
142. *T. Matsukawa and M. Ohta*, J. Pharm. Soc. Japan, 1949, **69**, 491.
143. *A. E. Erikson and P. E. Spoerri*, J. Amer. Chem. Soc., 1946, **68**, 400.
144. *R. D. Chambers, J. A. H. MacBride and W. K. R. Musgrave*, Chem. and Ind. (London), 1966, 1721.
145. *R. D. Chambers, J. A. H. MacBride, and W. K. R. Musgrave*, Chem. and Ind. (London), 1966, 904.
146. *C. G. Allison, R. D. Chambers, J. A. H. MacBride, and W. K. R. Musgrave*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 1203.
147. *H. Rutner and P. E. Spoerri*, J. Heterocyclic Chem., 1965, **2**, 492.
148. *A. Hirschberg and P. E. Spoerri*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 1907.
149. *H. Rutner and P. E. Spoerri*, J. Heterocyclic Chem., 1966, **3**, 435.
150. *G. W. Anderson, H. E. Faith, H. W. Marson, P. S Winnek, and R. O. Roblin*, J. Amer. Chem. Soc., 1942, **64**, 2902.
151. *Т. В. Гортинская, М. Н. Щукина*, ЖОХ, 1960, **30**, 1518.
152. *B. Camarino and G. Palamidessi*, Gazzetta, 1960, **90**, 1807.
153. *C. M. Atkinson and R. E. Rodway*, J. Chem. Soc., 1959, 1.
154. *R. Urban and O. Schnider*, Helv. Chim. Acta, 1958, **41**, 1806.
155. *A. R. Katritzky and J. M. Lagowski*, Adv. Heterocyclic Chem., 1962, **1**, 131.
156. *R. A. Baxter, G. T. Newbold, and F. S. Spring*, J. Chem. Soc., 1947, 370.
156а. *A. Albert*, «Heterocyclic Chemistry», Athlone Press, London, 1959.
156б. *R. D. Brown and B. A. W. Coller*, Theor. Chim. Acta, 1967, **7**, 259.
157. *A. Dell, D. H. Williams, H. R. Morris, G. A. Smith, J. Feeney, and G. C. K. Roberts*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 2497.
158. T. L. Jacobs, in «Heterocyclic Chemistry», vol. 6, ed. R. C. Elderfield, Interscience, London and New York, 1957. (*Т. Джейкобс.* Гетероциклические соединения, М., Издатинлит, 1960, т. 6).
159. *J. C. E. Simpson*, in «The Chemistry of Heterocyclic Compounds», vol. 5, ed. A. Weissberger, Interscience, New York, 1953.
160. *G. M. Singerman, in* «The Chemistry of Heterocyclic Compounds», vol. 27, ed. R. N. Castle, Interscience, New York, 1972.
161. *J. S. Morley*, J. Chem Soc., 1951, 1971.
162. *K. Schofield and J. C. E. Simpson*, J. Chem. Soc., 1945, 512.
163. *H. J. Barber, K. Washbourne, W. R. Wragg, and E. Lunt*, J. Chem. Soc., 1961, 2828.
164. *S. Gabriel and G. Pinkus*, Ber., 1893, **26**, 2210.
165. *A. Hirsch and D. Orphanos*, J. Heterocyclic Chem., 1965, **2**, 206.
166. *J. Sauer and G. Heinrichs*, Tetrahedron Letters, 1966, 4979.
167. *W. L. F. Armarego*, J. Chem. Soc., 1962, 561.
168. *W. L. F. Armarego*, in «The Chemistry of Heterocyclic Compounds», vol. 24, ed. *D. J. Brown*, Interscience, New York, 1967.
169. J. F. Meyer and E. C Wagner, J. Org. Chem., 1943, **8**, 239.
170. *E. C. Taylor, R. J. Knopf, and A. L. Borror*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 3152.
171. *R. J. Grout and M. W. Partridge*, J. Chem. Soc., 1960, 3546.
172. *A. Albert and A. Hampton*, J. Chem. Soc., 1954, 505.
173. *J. C. Cavagnol and F. Y. Wiselogle*, J. Amer. Chem. Soc., 1947, **69**, 795.
174. *G. W. H. Cheeseman*, Adv. Heterocyclic Chem., 1963, **2**, 203.
175. *L. Horner, U. Schwenk, and E. Junghanus*, Annalen, 1953, **579**, 212.
176. *A. Albert, D. J. Brown, and D. Wood*, J. Chem. Soc., 1954, 3822.
177. *A. Albert, W. L. F. Armarego, and E. Spinner*, J. Chem. Soc., 1961, 2689.
178. *M. J. S. Dewar and P. M. Maitlis*, J. Chem. Soc., 1957, 2521.
179. *J. S. Morley*, J. Chem. Soc., 1951, 1971.
180. *S. Kanahara*, Yakugaku Zasshi, 1964, **84**, 489.
181. *M. J. S. Dewar and P. M. Maitlis*, J. Chem. Soc., 1957, 2518.
182. *А. С. Елина*, ЖОХ, 1959, **29**, 2763.
183. *M. J. S. Dewar and P. M. Maitlis*, J. Chem. Soc., 1957, 2521.
184. *R. C. Elderfield, T. A. Williamson, W. J. Gensler, and C. B. Kremer*, J. Org. Chem., 1947, 12, 405.



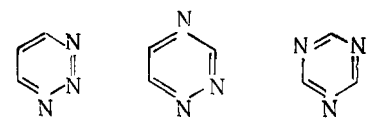
185. *J. H. Ridd*, in «Physical Methods in Heterocyclic Chemistry», vol. 1, ed A. R. Katritzky, Academic Press, London, and New York, 1963.
186. *T. Higashino*, J. Pharm. Soc. Japan, 1960, **80**, 1563.
187. *N. B. Chapman and D. Q. Russell-Hill*, J. Chem. Soc., 1956, 1563.
188. *J. R. Keneford, J. S. Morley, J. C. E. Simpson, and P. H. Wright*, J. Chem. Soc., 1950, 1104.
189. *R. A. Scherrer and H. R. Beatty*, J. Org. Chem., 1972, 37, 1681.
190. *B. G. Murray, D. G. Parson, and A. F. Turner*, Brit. Pat, 1968, 1 133 406.
191. *R. D. Chambers, J. A. H. MacBride, W. K. R. Musgrave, and I. S. Reilly*, Tetraltedron Letters, 1970, 55.
192. *A. Mustafa, A. R. Harhash, and A. A. S. Saleh*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 2735.
193. *A. Marxer*, Helv. Chim. Acta, 1966, 49, 572.
194. *J. Siegel and B. E. Christensen*, J. Amer. Soc., 1951, **73**, 5777.
195. *C. M. Atkinson and J. C. E. Simpson*, J. Chem. Soc., 1947, 1469.
196. *L. H. Sternbach and F. Reeder*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 1111.

## 16.3. ТРИАЗИНЫ И ТЕТРАЗИНЫ

*А. Е. А. Портер (University of Stirling)*

### 16.3.1. ТРИАЗИНЫ

Триазинами называют шестичленные ароматические гетероциклы, содержащие в кольце три атома азота. Трем возможным вариантам расположения атомов азота внутри цикла отвечают 1,2,3-(**1**), 1,2,4-(**2**) и 1,3,5-триазины (**3**). Производные 1,3,5-триазина относятся к числу соединений, известных с очень давних пор, зато первый достоверный представитель 1,2,3-триазинов получен только в 1960 г. 1,3,5-Триазины иногда называют *сим*-(симметричными)-триазинами, 1,2,4-триазины — *асим*- (несимметричными)-триазинами, а 1,2,3-триазины (часто присутствующие в полициклических системах) часто называют вицинальными (*виц*) изомерами этих соединений.



(1) (2) (3)

Из трех простейших триазинов описан только 1,3,5-изомер. Он представляет собой бесцветное кристаллическое вещество с т. пл. 85 и т. кип. 114 °С. В УФ-спектре имеются характеристические максимумы при 272 ($\pi$—$\pi^*$) и 320 ($n$—$\pi^*$) нм.

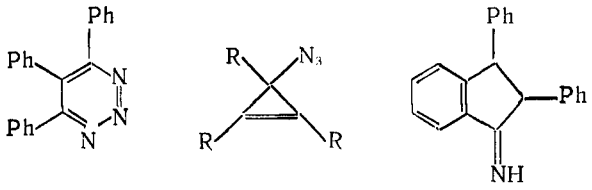
#### 16.3.1.1. 1,2,3-Триазины

Незамещенный 1,2,3-триазин пока не получен, и до 1960 г. вообще не было надежного описания моноциклических соединений этого ряда. Известная склонность конденсированных 1,2,3-триазинов к распаду в мягких условиях показывает, что если эту

циклическую систему и можно синтезировать, то лишь в щадящем режиме.

Первое синтетическое производное 1,2,3-триазина —4,5,6-трифенил-1,2,3-триазин (4), описанный в [1, 2], получено при термолизе 1,2,3-трифенилциклопропенилазида (5, R = Ph). Эта реакция носит общий характер и с успехом использовалась в синтезе многих алкил- и арил-1,2,3-триазинов. Перспектива нагревания органического азида несколько пугающа для большинства органиков, но реакция, очевидно, идет в исключительно мягких условиях: так, 1,2,3-триметилциклопропенилазид (5, R = Me) превращается в 4,5,6-триметил-1,2,3-триазин при комнатной температуре в течение двух дней. 1,2,3-Триазиновая структура кольца была окончательно доказана полным рентгеноструктурным анализом трис(*n*-метоксифенил)-1,2,3-триазина [3].

Относительно общей химии моноциклических 1,2,3-триазинов известно немного; единственные описанные превращения это термолиз, фотолиз и гидролиз; последний приводит к образованию 1,3-дикетонов. Природа продуктов термолиза в известной степени зависит от заместителей. Так, 4,5,6-трифенил-1,2,3-триазин (4) дает имин дифенилинданона (6) и азот, тогда как из 4,5,6-триметил-1,2,3-триазина получают бутин-2 и ацетонитрил. Фотолиз обычно идет по второму направлению и дает ацетилены, нитрилы и молекулярный азот.



(4) (5) (6)

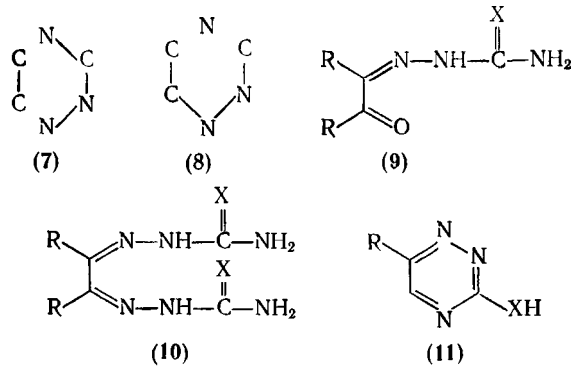
### 16.3.1.2. 1,2,4-Триазины

Простейшее соединение этого класса пока не получено; это, по-видимому, больше объясняется отсутствием интереса к нему, чем сложностью проблемы, так как для превращения легко доступных производных 1,2,4-триазина в незамещенный триазин существует несколько простых возможностей [4]. Согласно квантово-механическим расчетам, кольцо 1,2,4-триазина должно быть устойчиво и иметь резонансную энергию 75 кДж/моль.

Для построения 1,2,4-триазинового кольца применяют две основных стратегии, представленные символиками (7) и (8). Первая из них в принципе не отличается от общего синтеза пиразинов конденсацией α-дикетона с производными этилендиамина. Реакция семикарбазида, тиосемикарбазида или аминогуанидина с 1,2-кетонами обычно приводит к образованию моно- и дизамещенных гидразонов (9) и (10). Первый из них легко циклизуется

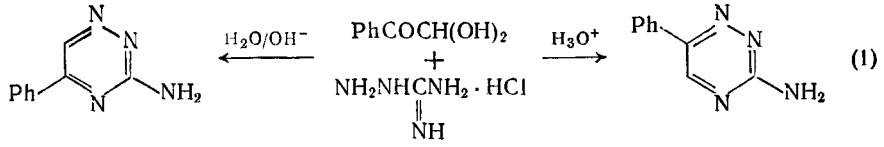


в производные 1,2,4-триазина (11, X = O, S или NH) при обработке основаниями или при нагревании в растворе. Явный недостаток этого способа в том, что из дикетонов с различающимися



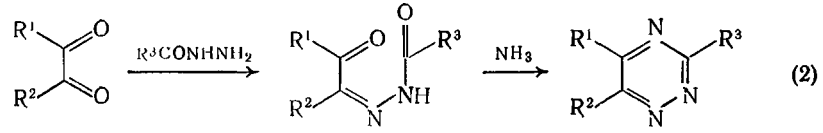
(7) (8) (9) (10) (11)

алкильными или арильными остатками могут получаться два продукта. В некоторых случаях реакцию удается провести направленно, например из фенилглиоксаля в кислой среде получают 6-фенил-1,2,4-триазин {схема (1)}, а в щелочной — изомерный 5-фенил-1,2,4-триазин.



(1)

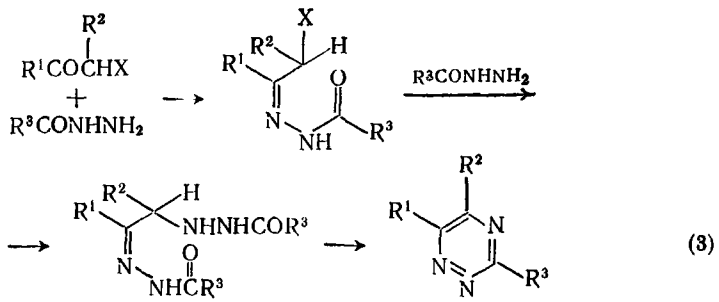
Другая схема синтеза состоит в конденсации α-дикетона с гидразидом кислоты в гидразон {схема (2)}, который при последующей обработке аммиаком циклизуется в триазин, аналогично замыканию кольца в синтезе пиридинов по Ганчу. Если 1,2-дикетон несимметричен, т. е. $R^1 \neq {}^2R$, то вначале образуется гидразон



(2)

более реакционноспособной карбонильной группы, и это определяет положение заместителей в триазине. Если же карбонильные группы различаются по реакционной способности незначительно, образуется смесь продуктов.

Вместо α-дикетонов можно применить α-галогенкетоны, и эта модификация [5] очень существенна, так как селективность процесса здесь, по-видимому, выше. Вначале из α-галогенкетона и гидразида кислоты {схема (3)} образуется гидразон, который вступает в реакцию со второй молекулой гидразида и далее во внутримолекулярную циклизацию. Реакция, очевидно, имеет



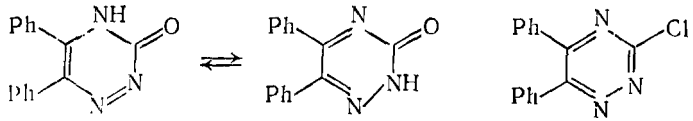
(3)

X = Br, Cl, OH; $R^1$ = арил, гетарил; $R^2$ = H, Ph; $R^3$ = H, Me, арил, гетарил

общий характер и с хорошим выходом приводит к разнообразным 3,5,6-, 3,6- и 6-замещенным 1,2,4-триазинам.

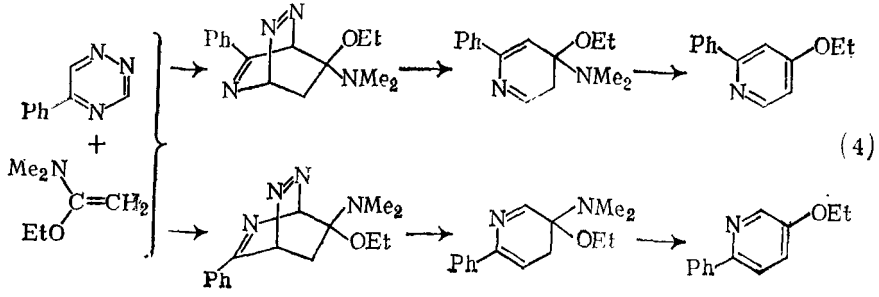
Относительно общей химии 1,2,4-триазинов информации немного, потому что конкретные производные обычно получают прямым синтезом цикла из ациклических предшественников, а не путем модификации заместителей в уже готовом кольце. Предполагается, что 3-гидрокси- и 3-меркапто-1,2,4-триазины (11) существуют в амидной и тиоамидной форме и избирательно алкилируются по атому N-2. 3,4-Дигидро-5,6-дифенил-3-оксо-1,2,4-триазин (12), по-видимому, вступает в большинство простых превращений, обычных для такой функциональной группы. С хлороксидом фосфора, например, он дает 3-хлорпроизводное (13), которое в стандартных условиях можно превратить в алкокси- или аминопроизводные.

В 1969 г. показано [6], что 1,2,4-триазины легко присоединяют олефины с высокой электронной плотностью. Реакция 5-фенил-1,2,4-триазина с 1-диметиламино-1-этоксиэтиленом привела к образованию производного пиридина, и для нее по аналогии с из-



(12) (13)

вестным превращением 1,2,4,5-тетразинов был предложен механизм, включающий на первой стадии реакцию Дильса-Альдера



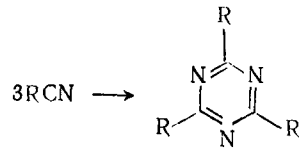
(4)



{схема (4)}. Ацетилены с высокой электронной плотностью реагируют иначе и образуют производные пиримидина; для этой конденсации предложено два альтернативных механизма [7].

### 16.3.1.3. 1,3,5-Триазины

Существует несколько способов синтеза 1,3,5-триазина и его производных. Наиболее распространен метод тримеризации нитрилов {схема (5)}, где R = H, алкил или замещенный алкил, аминогруппа, гидроксильная группа, арильный остаток, атом галогена и т. д. Условия реакции и катализаторы могут сильно



(5)

варьировать в зависимости от природы R в исходном нитриле; по-видимому, тримеризация идет здесь не по единому механизму.

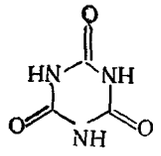
Для тримеризации ароматических и алифатических нитрилов бывает достаточно применить высокое давление, обычно же реакция идет при нагревании. Чаще применяют какой-либо тип катализатора, причем используют такие разные агенты, как безводный хлорид водорода, металлический натрий, реактив Гриньяра, хлорсульфоновую кислоту и трифенилметилнатрий.

Сам 1,3,5-триазин получен тримеризацией цианида водорода, катализированной HCl. Реакция сложна и протекает через стадию [8] так называемого сесквигидрохлорида цианида водорода, $2HCN \cdot 3HCl$, который получается при реакции HCl с HCN. Общий выход 1,3,5-триазина около 60 %.

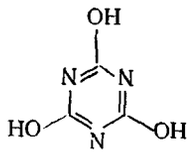
Циановая кислота (получают *in situ* при реакции цианата калия с серной кислотой) спонтанно тримеризуется в цианурovую кислоту (14), которую формально считают 2,4,6-тригидрокси-1,3,5-триазином (15), хотя данные рентгеноструктурного анализа говорят в пользу трикетоформы (14). В растворе (14), по-видимому, присутствует в небольшом количестве моногидроксиформа (16), которая и отвечает за кислотность цианурovой кислоты (ср. с барбитуровой кислотой). Хлорциан и цианамид при полимеризации образуют соответственно цианурхлорид (17) и меламин (18).

Принципиальная черта всех этих синтезов, основанных на прямой полимеризации нитрилов, состоит в том, что образующиеся триазины симметрично замещены в положениях 2, 4, 6. Если же в положении 2, 4 или 6 требуется отличающийся от других заместитель, то «метод тримеризации» не вполне применим.

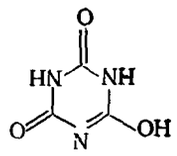
Попытка обойти эту проблему полимеризацией смеси нитрилов имела ограниченный успех. Так, сополимеризацией трихлорацетонитрила и ацетонитрила при —15 °C в присутствии хлорида



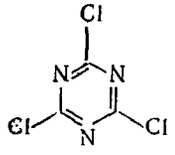
(14)



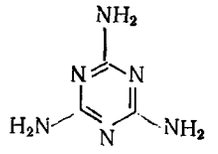
(15)



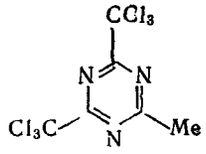
(16)



(17)

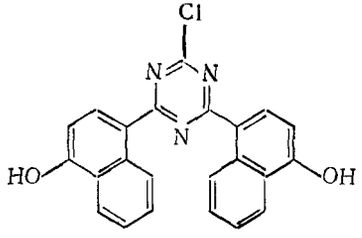


(18)

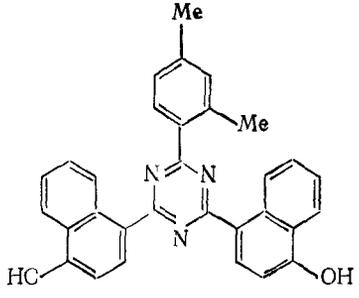


(19)

водорода можно получить 2-метил-4,6-бис(трихлорметил)-1,3,5-триазин (**19**), но в общем такой прием удается далеко не всегда.



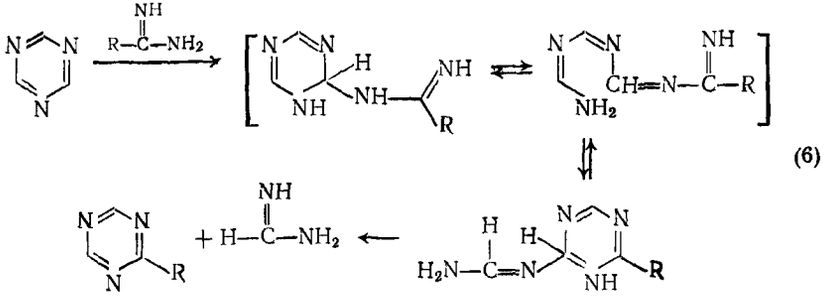
(20)



(21)

Несимметрично замещенные 1,3,5-триазины образуются при взаимодействии цианурхлорида (**17**) с активированными ароматическими производными в условиях реакции Фриделя-Крафтса. Обработка цианурхлорида 2 экв β-нафтола в присутствии $AlCl_3$ дает диарилзамещенный триазин (**20**), который при дальнейшей реакции с *м*-ксилолом превращается в (**21**).

В 1960 г. показано, что триазины реагируют с амидинами в условиях, которые позволяют вводить в триазиновое кольцо алкильные группы последовательно {схема (6)}. Эта реакция, по-



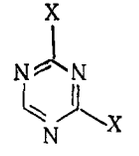
(6)



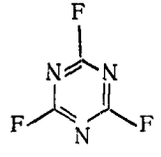
видимому, открывает уникальный метод введения в кольцо триазина различающихся алкильных остатков, и ее можно использовать в синтезе амино- и других замещенных триазинов.

### *(1) Электрофильное замещение*

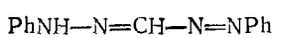
Легкость электрофильного замещения в гетероциклах с малой π-электронной плотностью обычно падает с увеличением числа гетероатомов в кольце, и поэтому заранее можно полагать, что триазины должны быть здесь в высшей степени пассивны. Единственная известная попытка замещения 1,3,5-триазинов электрофилами относится к реакции галогенирования. 1,3,5-Триазин реагирует с хлором в $CCl_4$, образуя нерастворимое гигроскопическое твердое вещество, предположительно перхлорид. При нагревании реакционной смеси в запаянной трубке (140—200 °C) получают цианурхлорид (**17**) и 2,4-дихлор-1,3,5-триазин (**22**, X = Cl) с выходами соответственно 25 и 4 %. Этот способ можно рекомендовать только для получения 2,4-дихлор-1,3,5-триазинов, труднодоступных другими путями. Бром в $CCl_4$ дает с триазином устойчивый кристаллический пербромид, который при 150 °C превращается в 2,4-дибромид (**22**, X = Br).



(22)



(23)



(24)

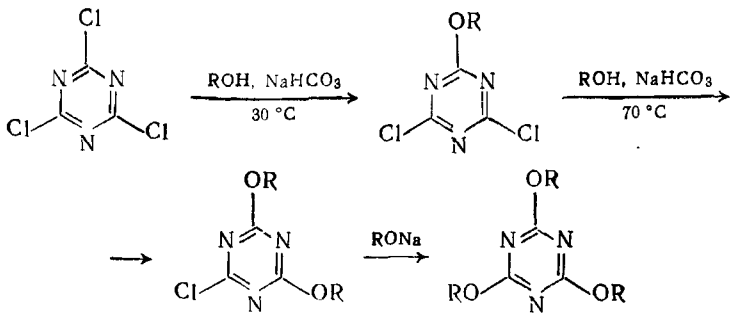
Цианурфторид (**23**) обычно получают не прямым замещением в триазиновом кольце, а реакцией цианурхлорида с $SF_4$ или из цианурхлорида и HF при —78 °C, а затем при 0 °C.

### *(2) Нуклеофильное замещение*

Нуклеофилы очень легко атакуют триазиновое кольцо; даже в 10 %-ном водном растворе триазин за 10 минут почти полностью гидролизуется в формиат аммония [9]. Кольцо легко разрывается при действии первичных аминов или амида натрия с образованием соответственно *N,N*-дизамещенных формамидинов и цианамида натрия. С фенилгидразином аналогично получается дифенилформазан (**24**).

Цианурхлорид (**17**) — самое важное производное 1,3,5-триазина, которое применяется в реакциях нуклеофильного замещения. Атомы галогена замещают на соответствующий нуклеофил в обычных условиях; как и следует ожидать, легкость их вытеснения последовательно понижается. Цианурхлорид реагирует со спиртом при 20 °C в присутствии бикарбоната натрия, давая моноалкоксидихлортриазин {схема (7)}, а если температуру повысить до

70 °C, получается диалкоксипроизводное. Третий атом хлора, как правило, устойчив к замещению, и для синтеза триалкокситриазинов применяют алкоксиды.



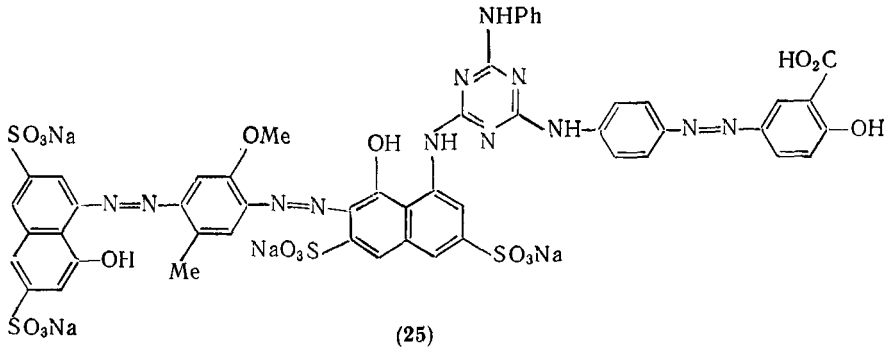

Реакции замещения обычно проводят с избытком спирта, но если спирт (первичный, вторичный или третичный) нагреть с избытком цианурхлорида немного ниже температуры кипения, то с высоким выходом получаются соответствующие алкилхлориды [10]. Эту реакцию используют в препаративном органическом синтезе.

Реакция цианурхлорида с аминами также идет постадийно; первый атом хлора легко замещается в присутствии диалкиламинов при температуре ниже 20 °C, при нагревании смеси амина и моноаминированного триазина до 50 °C реагирует второй атом хлора, а при 100 °C образуется 2,4,6-трис(диалкиламино)триазин.

Цианурхлорид широко применяют в производстве красителей, где он обладает двумя существенными преимуществами. С его помощью в триазиновый цикл можно ввести по отдельности два разных красителя с различающимися красящими свойствами, однако цианурхлорид ценен не только как основа для сочетания азо- и других компонент и получения более сложной краски. Красители с циануровым кольцом обладают специфическими качествами: повышенной чистотой оттенков, улучшенными красящими свойствами и, как правило, повышенным сродством к целлюлозному волокну. Эти черты прекрасно иллюстрирует пример производства красителя прочный зеленый хлорантин (25). Голубая и желтая компоненты, связанные через триазиновое кольцо, дают зеленый оттенок; продукт (25) получается после замещения оставшегося атома хлора анилином.

В более поздних работах третью связь углерод-хлор сохраняют, и тогда в дизамещенном производном циануровой кислоты остается активное положение, на которое направлена атака гидроксильных или аминогрупп, присутствующих в окрашиваемом волокне (например, в хлопке). Обработка волокна при определенных значениях pH и температуре связывает с ним краситель химически, и таким образом достигается действительно «прочная»

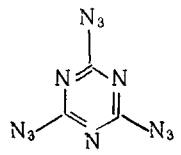




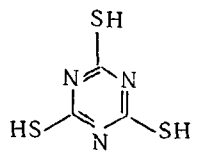

(25)

окраска, которая не блекнет и имеет другие желательные качества.

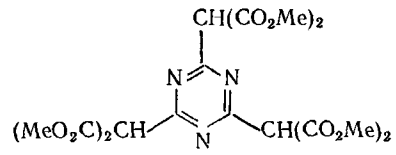
Цианурхлорид реагирует со многими наиболее известными нуклеофилами. При действии на него азида натрия сразу образуется цианурtриазид (26), одно из самых чувствительных к удару соединений, которое детонирует спонтанно или при нагревании. Триазид (26) слишком чувствителен для использования в стандартных детонаторах, но он нашел некоторое специальное применение в технологии взрывчатых веществ. Моно- и диазиды несколько менее чувствительны к удару и применяются шире.




(26)




(27)

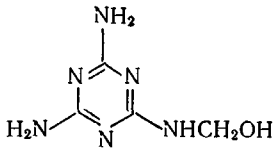



(28)

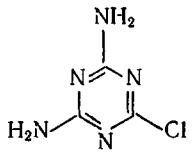
Гидросульфид натрия дает с цианурхлоридом тиоциануровую кислоту (27); соединения с активной метиленовой группой, например малоновый эфир, конденсируются в соответствующих условиях с образованием алкильных производных типа трималоната (28).

Хотя производные *N*-алкилмеламинов обычно получают реакцией цианурхлорида с аминами, сам меламин (18) в промышленном масштабе удобнее готовить прямым синтезом из дициандиамида. Меламин применяется в технике для синтеза меламин-формальдегидных термопластичных смол. Характеристики смол зависят от условий полимеризации, но в качестве первичных продуктов, очевидно, образуются гидроксиметилмеламины типа (29).

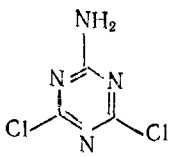
Превосходные выходы меламина достигаются при обработке цианурхлорида аммиаком. Реакция очень экзотермична, полное замещение проходит при 100 °C. При 50 °C замещаются два атома хлора, при 0 °C реагирует только один и образуются соответственно монохлордиамино- (30) и дихлормоноаминотриазин (31). Эти



(29)



(30)

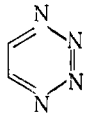


(31)

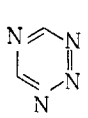
продукты перспективны, так как восстанавливаются $HI/PI_3$ в моноамино- и диамино-1,3,5-триазины. Кроме того, замещение остающихся атомов галогена на другие нуклеофилы может привести к несимметрично замещенным 1,3,5-триазинам.

### 16.3.2. ТЕТРАЗИНЫ

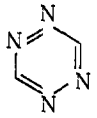
В принципе возможны три типа расположения четырех атомов азота в шестичленном ароматическом кольце: 1,2,3,4-(**32**), 1,2,3,5-(**33**) и 1,2,4,5-(**34**). Выше уже отмечалось, что ароматическое кольцо с тремя последовательно связанными атомами азота (см. 1,2,3-триазины) образуется лишь с трудом, и этот цикл



(32)



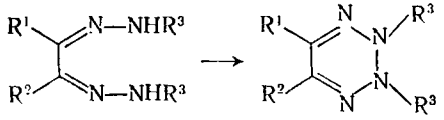
(33)



(34)

термически лабилен. Естественно предположить, что кольца, содержащие последовательно четыре атома азота, исключительно нестабильны, и получить их трудно, если вообще возможно. Достаточно сказать, что до настоящего времени неизвестны 1,2,3,4-тетразины, строение которых было бы неопровержимо установлено. Есть много сообщений о дигидро-1,2,3,4-тетразинах, но доказательства строения и в этом ряду, к сожалению, недостаточны.

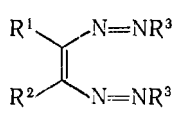
Принципиальная схема синтеза дигидро-1,2,3,4-тетразинового кольца, впервые описанная в 1888 г. Пехманом [4], состоит в окислении бисгидразонов α-дикетонов {схема (8)}. На этой реакции основаны и более поздние синтезы, которые отличаются лишь



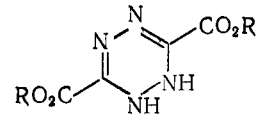
(8)

выбором окислителя. Полученные 2,3-дигидро-1,2,3,4-тетразины настолько расходятся по свойствам, что возникло сомнение в подлинности их циклической структуры; возможно, что на самом деле они являются просто бисдиазосоединениями (**35**).

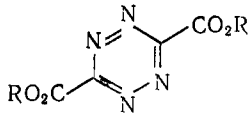
Сообщений о синтезе каких-либо соединений с кольцом 1,2,3,5-тетразина пока нет, и это не удивляет, если вспомнить, что цикл 1,2,3-триазина тоже стал известен только в последние годы. 1,2,4,5-Триазины, напротив, относятся к хорошо исследованному классу соединений, и начальный представитель этого ряда, 1,2,4,5-тетразин (**34**), получен еще в 1900 г. Тетразины обычно получают окислением 1,2-дигидротетразинов, которые можно синтезировать различными методами. Димеризация диазоуксусного



(35)



(36)

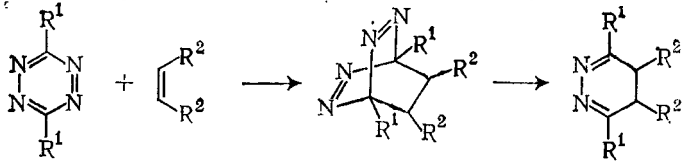


(37)

эфира в присутствии сильных оснований приводит к образованию дигидрокарбоновой кислоты (**36**), которую можно окислить в тетразин (**37**) амилнитритом, бромом, воздухом, хлоридом железа, пероксидом водорода или, что чаще всего, азотистой кислотой. 1,2-Дигидро-1,2,4,5-тетразины образуются также при реакции нитрилов, тиоамидов, имидоэфиров и бис(имидоил)галогенидов с гидразином. Обычно реакция идет с низким выходом, и главными ее продуктами часто оказываются совсем другие соединения.

1,2,4,5-Тетразины представляют собой слабоосновные вещества, окрашенные в глубокий красный или фиолетовый цвет, чем они резко отличаются от бесцветных дигидротетразинов. 1,2,4,5-Тетразин с низким выходом можно получить декарбоксилированием дикарбоновой кислоты (**37**, R = H). Он имеет вид призматических кристаллов глубокого пурпурного цвета, плавится при 99 °C и нестоек на воздухе. Хранить 1,2,4,5-тетразин можно в запаянных трубках в атмосфере собственных паров, но при возгонке наблюдалось разложение со взрывом. Он чрезвычайно чувствителен к кислотам и при обработке разбавленной соляной кислотой расщепляется на гидразин, азот и муравьиную кислоту. Щелочная обработка также вызывает разложение.

О реакциях электрофильного замещения 1,2,4,5-тетразинов пока нет данных, и это естественно ввиду явной неустойчивости незамещенной молекулы. Одна из самых важных и характерных реакций тетразинов состоит в конденсации с олефинами (этиленами) и ацетиленами. Олефины реагируют с 1,2,4,5-тетразинами спонтанно, образуя бициклические аддукты {схема (9)}, которые при нагревании теряют азот и переходят в дигидропиридазины [11]. Эта реакция сопровождается исчезновением характерной красной



(9)

окраски тетразина, и потому она даже была предложена в качестве простого химического теста на олефины. Реакция с ацетиленами проходит медленнее; термолиз первичного аддукта дает производные пиридазина.

*Литература*

1. *R. J. Kobylecki and A. McKillop*, Adv. Heterocyclic Chem., 1976, **19**, 216.
2. *E. A. Chandros and G. Smolinsky*, Tetrahedron Letters, 1960, 19.
3. *O. Oeser and L. Schiele*, Chem. Ber., 1972, **105**, 3695.
4. *J. G. Erikson, P. F. Wiley, and V. P. Wystrach*, in «The Chemistry of Heterocyclic Compounds», vol. 10, ed. A. Weisberger, Interscience, New York, 1956.
5. *T. V. Saraswathi and V. R. Srinivasan*, Tetrahedron, 1977, **33**, 1043.
6. *H. Neunhoffer, H. W. Fruhauf, and I. Mitt*, Tetrahedron Letters, 1969, 3151.
7. *H. Neunhoffer and W. Fruhauf*, Tetrahedron Letters, 1970, 3355.
8. *E. M. Smolin and L. Rapoport*, in «The Chemistry of Heterocyclic Compounds», vol. 13, ed. A. Weissberger, Interscience, New York, 1959.
9. *C. Grundmann and A. Kreutzberger*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 5646.
10. *S. R. Sandler*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 3967.
11. *R. A. Carboni and R. V. Lindsey*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 4342.

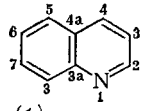
## 16.4. ХИНОЛИНЫ

*П. А. Кларе (The City University, London)*

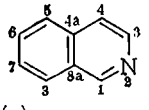
### 16.4.1. РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ВЫДЕЛЕНИЕ ХИНОЛИНА И АЛКИЛХИНОЛИНОВ

#### 16.4.1.1. Циклическая система хинолина

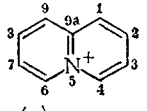
Хинолин (1-азанафталин или бензо[*b*]пиридин) (**1**) является одним из трех возможных азанафталинов; два других — изохинолин или бензо[*c*]пиридин (**2**) и катион хинолизиния (4а-азанафталина или бензо[*a*]пиридина) (**3**) рассматриваются далее (см. гл. 16.5 и 16.6, соответственно)



(**1**) хинолин



(**2**) изохинолин



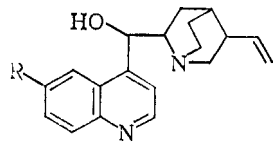
(**3**) катион хинолизиния

Бициклическая система хинолина, родственная структуре нафталина, впервые предложена Кёрнером. Она была доказана установлением состава, синтезом и определением химических свойств самого основания, в частности синтезом Фридлендера, деградационным окислением, включая озонолиз, и реакциями размыкания цикла. Кроме того, немаловажную роль сыграло изучение соответствующих реакций изомеризации и свойств простых производных хинолина. В дальнейшем структура хинолина была подтверждена дополнительно рентгеноструктурным кристаллографическим анализом и спектральными методами, в частности УФ-спектром и спектрами $^1H$- и $^{13}C$-ЯМР; ниже все это будет обсуждаться подробно.



#### 16.4.1.2. Распространение и выделение

В 1834 г. Рунге [3] описал выделение из каменноугольного дегтя сырого хинолина, содержащего, по-видимому, изохинолин и алкилпроизводные обоих этих оснований. Позднее (1842 г.) Жерар [4, 5] выделил хинолин при перегонке алкалоидов цинхонина (**4**) и хинина (**5**) в жестких условиях в присутствии щелочи. При перегонке хинина получался также и 6-метоксихинолин. Хинолин был получен также при деструктивной перегонке нефти, сланцевого дегтя и табака, а также многими синтетическими методами, описанными ниже.



(**4**) R= H, цинхонин; (**5**) R= OMe, хинин

В серии статей, опубликованных в J. Amer. Chem. Soc. за период 1930—1941 гг., Дж. Р. Бейли и сотр. детально описали выделение и разделение хинолина и многих его моно-, ди-, три- и тетраалкилзамещенных из сырой калифорнийской нефти. Дистиллаты, кипящие в пределах 230—240 °C (для хинолина) или выше, вплоть до 300 °C (для алкилхинолинов), извлекались 30 %-ной серной кислотой, и основания выделялись добавлением 20 %-ного раствора гидроксида натрия. Дальнейшая очистка состояла в перерастворении в кислоте и промывке экстрактов эфиром или ксилолом перед обработкой щелочью. Другим методом основания превращались в продукты присоединения с крезолами, которые разделялись и разрушались действием гидроксида натрия. Окончательная очистка достигалась фракционной перегонкой при атмосферном давлении или в вакууме.

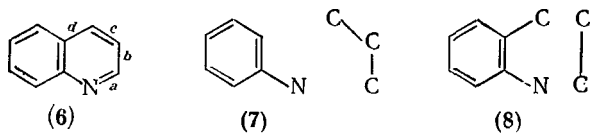
Химии хинолина и его производных посвящены обзоры [1, 2].

### 16.4.2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ХИНОЛИНОВ

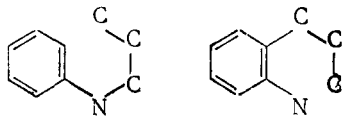
#### 16.4.2.1. Общие соображения

Обычно хинолины синтезируют из легкодоступных ароматических аминов дополнением и замыканием гетероциклического кольца. Возможны различные пути синтеза в зависимости от того, возникновение какой из связей (*a*) — (*d*) в соединении (**6**) приводит к замыканию кольца, или от того, какой метод восполнения недостающих атомов углерода доступнее, как это показано символиками (**7**)—(**10**). Так, в синтезах хинолинов по Скраупу, Дёбнеру-Миллеру, в их многочисленных вариантах, а также в

синтезах по Комбе, Конраду-Лимпаху и Кнорру, используются трехуглеродные промежуточные соединения, что отвечает (7) с последующим замыканием связи (*d*). Синтезы Фридлендера и Пфитцингера осуществляются по (8). В них используются двухуглеродные фрагменты для восполнения недостающих атомов углерода, а заключительное замыкание гетероциклического кольца обычно осуществляется по связи (*c*). Однако известны варианты, в особенности, когда атом азота принадлежит $NO_2$-группе, при которых заключительное замыкание гетероциклического кольца происходит у атома азота, по связи (*a*). Примерами циклизации цинаманилидов и производных *о*-аминокоричных кислот служат схемы (9) и (10) соответственно.



(6) (7) (8)



(9) (10)

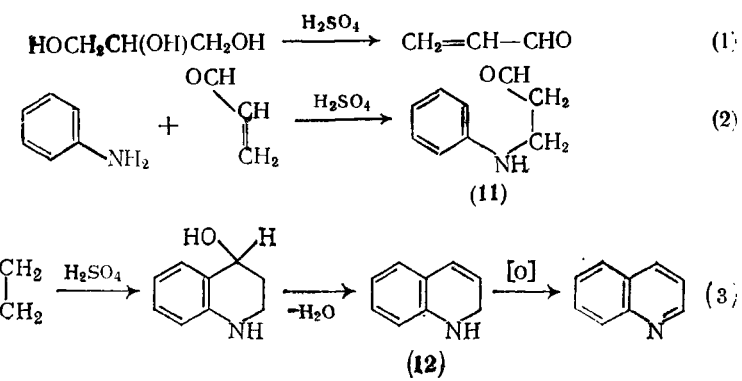
Первое сообщение о синтезе хинолина, осуществленном пропусканием паров этиланилина и других алкиланилинов над нагретым оксидом свинца было опубликовано Кёнигсом в 1879 г.; по другому методу (1880 г.) хинолин был получен нагреванием продукта присоединения акролеина к анилину. Вскоре вслед за этим свои методы предложили Скраун (несколько позже в 1880 г.) и Дёбнер и Миллер (1881 г.); оба последних метода близки акролеиновому методу Кёнигса и нашли широкое применение.

### 16.4.2.2. Синтез Скраупа

Производные анилина со свободным *орто*-положением нагревают с глицерином, серной кислотой и окислителем, предпочтительно нитросоединением, соответствующим исходному амину [6, 7]. Ароматическое нитросоединение может быть заменено пентоксидом мышьяка, иодом, солями железа(III) или *м*-нитробензолсульфоновой кислотой. Использование неорганических окислителей обычно снижает степень смолообразования и приводит к получению более чистых соединений. Для снижения экзотермичности реакции, которая может протекать очень бурно, рекомендуется добавлять сульфат железа (II) [8] или борную кислоту [9].

В общем виде эта сложная реакция может быть изображена в виде последовательности трех простых стадий {схемы (1)—(3)}. Стадия (1) — катализируемая серной кислотой

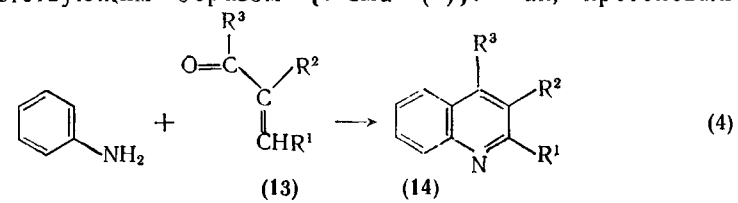




(11) (12)

дегидратация глицерина, приводящая к образованию α,β-непредельного альдегида, акролеина. Стадия (2) — присоединение амина к винильной группе акролеина с образованием 3-анилинопропаналя (11) (реакция Михаэля). Стадия (3) — замыкание цикла, обусловленное электрофильной атакой карбонильной группы в *орто*-положение к аминогруппе, что способствует удлинению цепи конъюгации, и затем окисление образовавшегося 1,2-дигидрохинолина (12), приводящее к полностью ароматизированному гетероциклу.

Применяя в качестве предшественника ключевого промежуточного продукта — акролеина — глицерин, получают только производные хинолина, не содержащие заместителей в гетероциклическом кольце. Это ограничение можно легко обойти при использовании вместо глицерина других преформированных α,β-ненасыщенных карбонильных промежуточных продуктов, замещенных соответствующим образом {схема (4)}. Так, кротоновый

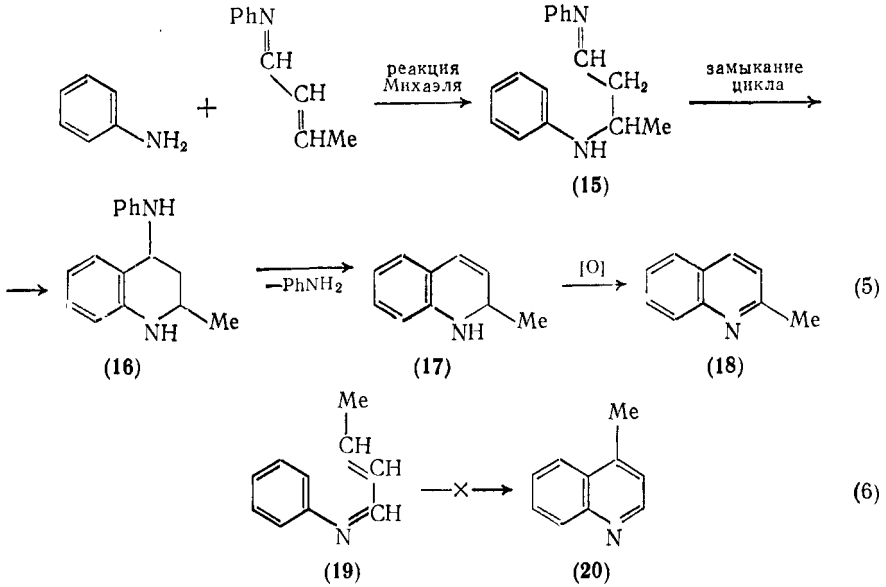


(13) (14)

а ($R^1 = Me$, $R^2 = R^3 = H$); б ($R^1 = R^2 = H$, $R^3 = Me$)

альдегид (13а) дает 2-метилхинолин (хинальдин) (14а), а метилвинилкетон (13б) — 4-метилхинолин (лепидин) (14б). Применение глицерина имеет то преимущество, что он стабильно обеспечивает в реакционной среде низкую концентрацию акролеина. Последний, образовавшись, быстро реагирует с анилином и поэтому лишь незначительно теряется за счет полимеризации (которая снижает выход хинолина, когда используют непосредственно акролеин). Можно применять менее реакционноспособные промежуточные продукты. На стадии *реакции Михаэля* {схема (2)} можно также применять альдегиды и в виде их шиффовых оснований.

В этом случае замыкание цикла сопровождается элиминированием амина вместо воды {схема (5)}. Шиффовы основания (**19**), как таковые, не претерпевают циклизацию (т. е. до реакции Михаэля), как это первоначально предполагалось при реакции Скраупа {схема (6)}, так как было показано, что этим методом из кротонового альдегида через (**15**)—(**17**) образуется 2-метилхинолин (**18**), но не 4-метилхинолин (**20**).




Замещенные анилины дают производные хинолина с заместителями в карбоциклическом ядре. Моно-*орто*-замещенные анилины имеют только одно свободное положение для замыкания гетероциклического кольца и потому образуют только 8-замещенные хинолины. Симметричные *пара*-замещенные анилины могут замыкаться по любому *орто*-положению, образуя при этом 6-замещенные хинолины, в то время как *мета*-замещенные анилины могут давать как 5-, так и 7-замещенные хинолины. Имеются противоречивые публикации, касающиеся ориентации замыкания кольца, что может слегка варьировать в зависимости от применяемых условий реакции. Пальмер [10], применявший для анализа смеси продуктов, образующихся из *м*-замещенных анилинов, хроматографические и спектральные методы, показал, что дезактивирующий и *мета*-ориентирующий (электрофильную атаку) заместитель, такой как $NO_2$-группа ($-I$, $-M$, $-E$), благоприятствует замыканию цикла по положению 2 с образованием в качестве основного продукта 5-нитрохинолина. Сильно активирующие и *орто/пара*-ориентирующие группы, такие как OMe ($+M$, $+E$, $-I$) благоприятствуют замыканию цикла по положению 6



*Таблица 16.4.1. Соотношение изомерных хинолинов, образующихся по реакции Скраупа из 3-замещенных анилинов* *

| Заместитель X | Соотношение замещенных хинолинов, % | |
|---|---|---|
| | (5-X) | (7-X) |
| OMe | 22 | 78 |
| OEt | 19 | 81 |
| $NMe_2$ | 25 | 75 |
| Et | 25 | 60 |
| $CF_3$ | 12 | 58 |
| F | 25 | 75 |
| Cl | 45,5 | 54,5 |
| Br | 46 | 54 |
| I | 49 | 51 |
| $NO_2$ | 78 | 22 |

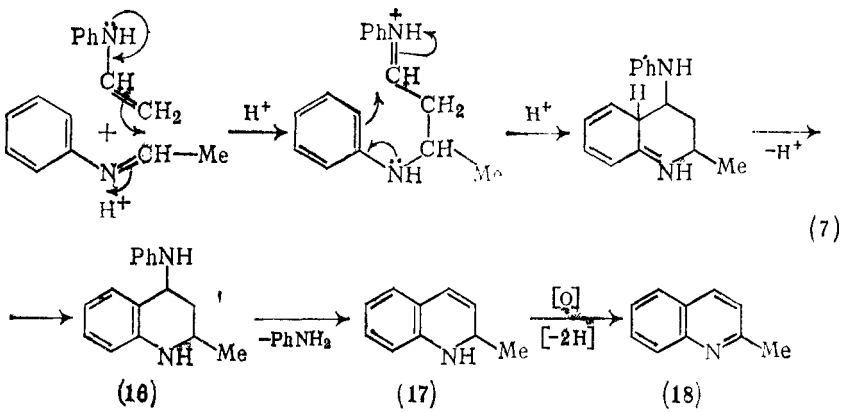
* О концентрации серной кислоты (примерно 70%) и температуре (около 140 °С) см. [10].

(в *пара*-положение к заместителю) с преимущественным образованием 7-замещенных хинолинов. Галогены (дезактивирующие, но *орто/пара*-ориентирующие) ($-I$, $+M$, $+E$) и слабее активирующие группы, такие как алкильные ($+I$, $+H$) дают смеси с промежуточным соотношением изомеров (табл. 16.4.1). Электроноакцепторные заместители в амине (например, $NO_2$ или Cl) тормозят заключительное электрофильное замыкание цикла, в то время как электронодонорные группы (например, OMe) облегчают, но могут снижать выходы за счет смолообразования. Описан метод [11], позволяющий полностью завершить реакцию примерно за 90 с с хорошим выходом даже в тех случаях, когда в амине имеются лабильные заместители.

### 16.4.2.3. Синтез Дебнера-Миллера

В этом синтезе [12], близком синтезу Скраупа, ароматический амин и альдегид нагревают с хлороводородной кислотой. Первоначально, в 1881 г. Дебнер и Миллер применили гликоль, из которого при отщеплении воды образовывался ацетальдегид. Однако вместо самого ацетальдегида могут быть применены и такие его предшественники, как паральдегид или ацетали. В качестве конденсирующего агента может быть использован хлорид цинка, как вместе с хлороводородной кислотой, так и без нее. Согласно первоначальному механизму, обсуждавшемуся в качестве наиболее вероятного, предполагалось, что в результате катализируемой кислотой альдольной конденсации ацетальдегида и последующей дегидратации образуется α,β-ненасыщенный карбонильный интермедиат (кротоновый альдегид). Далее, как и в синтезе Скраупа, протекает реакция Михаэля, сопровождающаяся замыканием

цикла и окислением [13а]. Однако эксперименты в среде дейтерированного растворителя [13б] показали, что в положение 3 хинолинового кольца дейтерий в заметном количестве не включается, что должно бы происходить, если бы в реакции Михаэля использовалось α,β-ненасыщенное карбонильное соединение. Поэтому более вероятно, что хинолиновое кольцо образуется в результате автоконденсации двух молекул шиффовых оснований, как показано на схеме (7), где нуклеофильная молекула изображена в енаминной форме, а электрофильная молекула — в виде альдимина. Интермедиаты (**16**) и (**17**) те же, что и в синтезе Скраупа {см. схему (5)}.

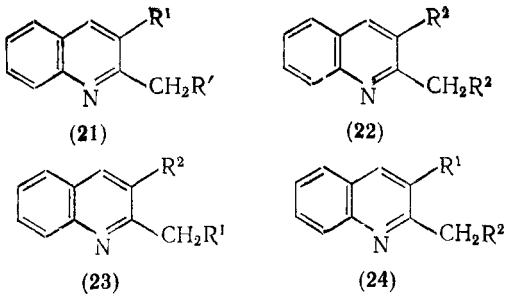



Однако кротоновый альдегид может образоваться, даже если он не участвует в основном процессе замыкания цикла, ибо в данной реакции параллельно образуется также *N*-этиланилин и *N*-бутиланилин [13а], которые, по-видимому, образуются в результате окисления промежуточного дигидрохинолина (**17**) шиффовыми основаниями ацетальдегида и кротонового альдегида. Во фракции вторичных аминов, которые обычно отделяются при обработке азотистой кислотой, не обнаружено присутствия производного тетрагидрохинолина. Это указывает на то, что простое диспропорционирование дигидрохинолина не происходит. В синтезе Дебнера-Миллера добавление дополнительного окислителя не приводит к улучшению выходов, как это имеет место в синтезе Скраупа.

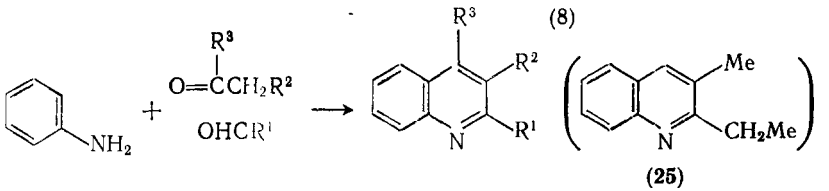
Обычно из альдегида $R^1CH_2CHO$ получают хинолин (**21**); смесь двух альдегидов $R^1CH_2CHO$ и $R^2CH_2CHO$ (оба содержат α-водородные атомы) приводит к образованию смеси четырех хинолинов (**21**)—(**24**). Если одним из исходных альдегидов является формальдегид, то состав образующейся смеси упрощается, как это будет показано ниже.

Известны дальнейшие модификации реакции Дебнера-Миллера, в которых одна или обе молекулы альдегида заменены другими





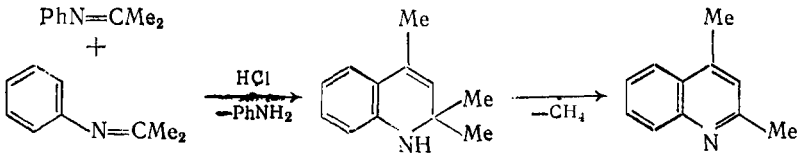

соединениями. В *синтезе Бейера* [14] 1 моль метилкетона с 1 моль альдегида дают 2,4-дизамещенный хинолин {схема (8), $R^2 = H$}. Применением высших кетонов эта реакция может быть расширена [16] для получения хинолинов, замещенных в поло-




жении 3, а использование формальдегида или диметоксиметана, ограниченно применяемых в альдольной конденсации (из-за отсутствия α-углеродного атома), может исключить хинолины с заместителями в положении 2. Хинолины с заместителями только в положении 3 гетероциклического кольца, наиболее трудно получаемые в синтезах Скраупа и Дебнера-Миллера, также могут быть получены этим методом [17] {схема (8), $R^1 = R^2 = H$}.

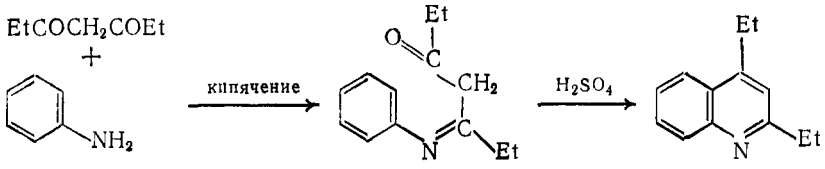
Даже если применяют смесь карбонильных соединений, может образовываться также и продукт, возникающий в результате альтернативной альдольной конденсации. Так, при получении 3-метилхинолина {уравнение (8), $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = Me$} образуется и немного 2-этилгомолога (**25**), равно как и при нормальной реакции Дебнера-Миллера, исходящей из пропаналя [17].

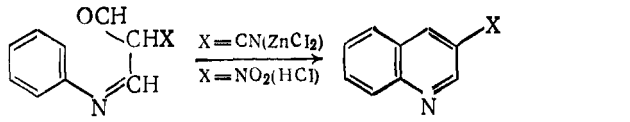
Рим впервые предложил применять 2 моль кетона. Нагревая анил кетона с хлороводородной кислотой, он получил в качестве промежуточного продукта 2,2-диалкил-1,2-дигидрохинолин (**26**), который далее элиминировал алкан с образованием хинолина [15, 18]. Схема (9) иллюстрирует реакцию с ацетоном.

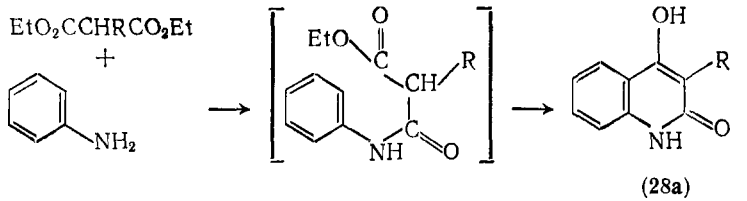


### 16.4.2.4. Синтез Комбе

При нагревании моноанилов 1,3-дикетонов с серной кислотой образуются 2,4-дизамещенные хинолины [19]. Гептандион-3,5 и анилин дают 2,4-диэтилхинолин (27) {схема (10)}. Моноанилы 2-нитро- и 2-цианомалонодиальдегидов дают соответствующие 3-замещенные хинолины (28) {схема (11)} [20]. Аналогично, при кипячении 2-замещенных малоновых эфиров с ароматическим амином в дифениловом эфире в атмосфере азота получают 3-замещенные 4-гидроксихинолоны-2 (28а) {схема (12)} [20а].



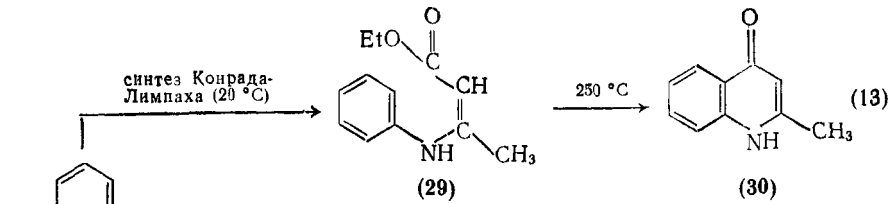



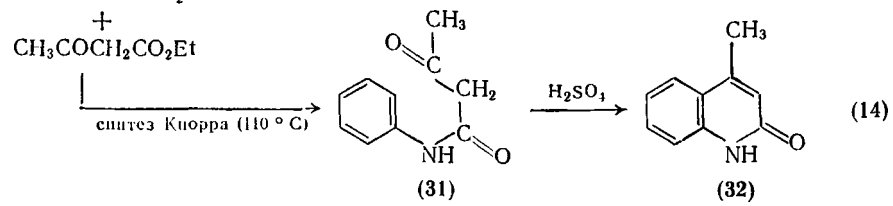




### 16.4.2.5. Синтезы Конрада-Лимпаха и Кнорра

Ароматические амины при реакции с β-кетоэфирами, такими как этилацетоацетат, дают хинолоны-2 и -4. Последние действием хлороксида фосфора легко превращаются в хлорхинолины [28], далее восстанавливаемые в хинолины. При низких температурах (20 °С) амины конденсируются по более реакционноспособной кетогруппе (кинетический контроль), давая анилинокротоновый эфир (29), который при нагревании циклизуется в хинолон-4 (30) {синтез Конрада-Лимпаха, схема (13)} [21]. При повышенной температуре (110—140 °С) первоначальным продуктом реакции является термодинамически более выгодный анилид ацетоуксусной кислоты (31), образующийся в результате конденсации амина с карбэтоксильной группой. При нагревании этого анилида как такового или в присутствии серной кислоты происходит замыкание цикла с образованием хинолона-2 (32) {реакция Кнорра, схема (14)} [22].

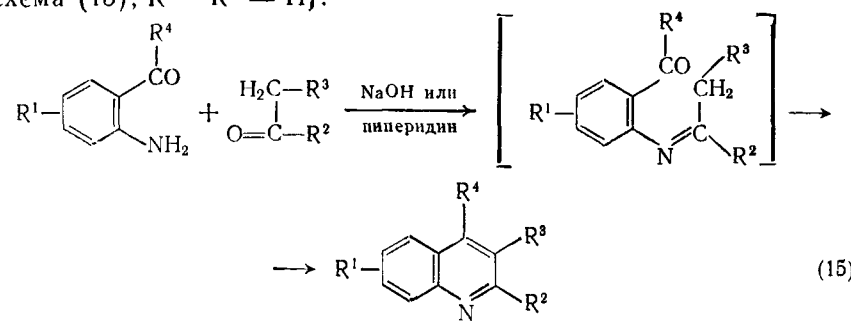




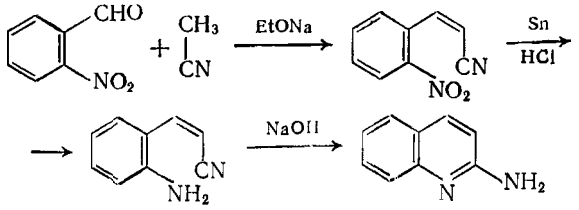

### 16.4.2.6. Синтез Фридлендера

Хинолины образуются при конденсации *о*-аминобензальдегидов или *о*-аминоацетофенонов с альдегидами, кетонами, или другими соединениями, содержащими активную водородную функцию, такую, как —$CH_2CO$— или —$CH_2CN$. Конденсация *о*-аминобензальдегида с ацетальдегидом дает незамещенный хинолин {схема (15), $R^1$—$R^4$ = H}.




Первой стадией этого синтеза является образование шиффова основания, последующая внутримолекулярная конденсация которого по Кневенагелю, приводит к замыканию цикла в результате образования двойной связи между атомами в положениях 3 и 4 хинолинового ядра. Этот метод страдает тем недостатком, что аминоальдегиды, являясь соединениями бифункциональными, склонны к самоконденсации. Этого можно избежать, либо применяя описанную ниже модификацию Пфитцингера, либо применяя вместо аминов менее реакционноспособные нитросоединения. Тогда вначале протекает конденсация Кневенагеля, а замыкание цикла по азоту осуществляется после восстановления нитрогруппы. Метод можно иллюстрировать примером образования 2-амино-

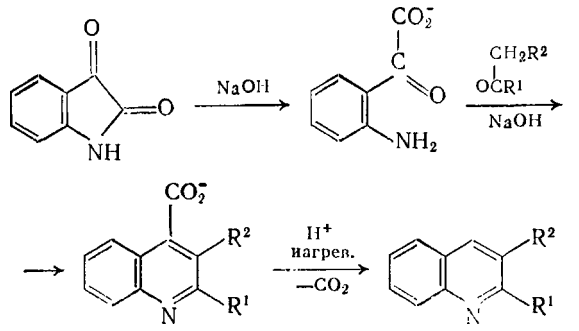
хинолина из *о*-нитробензальдегида и ацетонитрила {схема (16)}.



(16)

### 16.4.2.7. Синтез Пфитцингера*

В этом методе *о*-аминобензальдегид, применяемый в синтезе Фридлендера, заменен анионом изатиновой кислоты (изатиновая кислота — *о*-аминобензоилмуравьиная кислота), образующимся при щелочном размыкании лактамного кольца изатина или его замещенных. Конденсация с кетометиленовыми соединениями или их оксимами, проводимая аналогично тому, как это делается в синтезе Фридлендера, дает хинолинкарбоновую-4 (цинхониновую) кислоту или ее производные, которые могут быть декарбоксилированы нагреванием до температуры плавления, либо в присутствии оксида кальция или медного порошка {схема (17)}

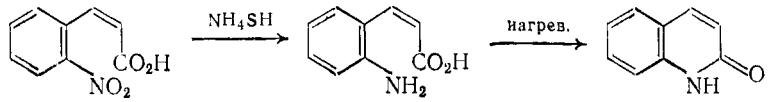


(17)

[24]. Этот метод широко использован (см., в частности, [25]) для синтеза производных хинолина, потенциально обладающих противомалярийной или противоопухолевой активностью.

### 16.4.2.8. Циклизация *о*-аминопроизводных коричной кислоты

*о*-Аминопроизводные *алло*-коричной кислоты (т. е. *цис*-изомеры) легко претерпевают замыкание цикла с образованием хинолонов-2. *о*-Аминопроизводные *транс*-коричной кислоты, получаемые восстановлением соответствующих нитропроизводных, при действии ацетангидрида или серной кислоты дают бициклические ангидриды, которые при нагревании перегруппировываются в *цис*-изомеры, дающие хинолоны-2 {схема (18)}.

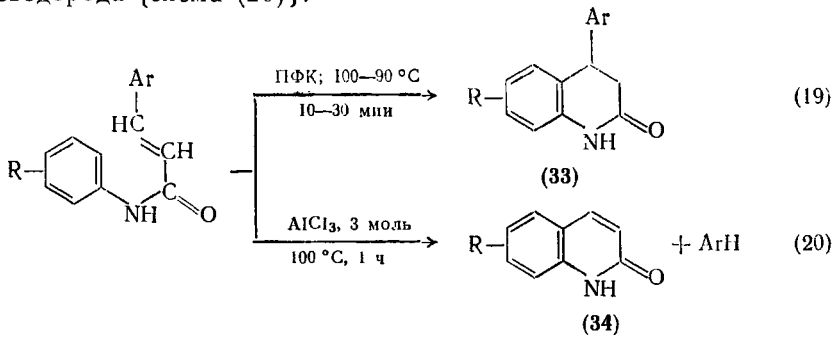


(18)

С помощью этой реакции был осуществлен один из самых ранних синтезов циклической системы хинолина [26]. Последующие авторы применяли эфиры коричной кислоты и различные восстановители, в том числе гидроксид железа(II) и олово или цинк с хлороводородной кислотой.

### 16.4.2.9. Циклизация циннаманилидов

При нагревании циннаманилидов с полифосфорной кислотой (ПФК) получены 4-арил-3,4-дигидрохинолоны-2 (33) {схема (19)}, в то время как нагревание с хлоридом алюминия ведет к хинолонам-2 (34) с элиминированием арильной группы в виде углеводорода {схема (20)}.



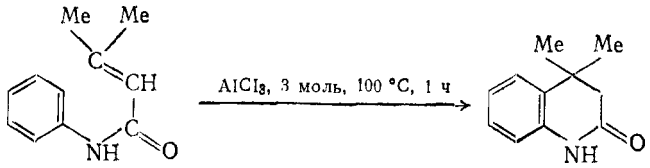
(19)

(20)

С полифосфорной кислотой {схема (19)} реакция идет с различными *пара*-заместителями в *N*-ароматическом кольце (R = H, *n* = Br, *n* = Me, *n* = MeO, *n* = Cl) и, по-видимому, так же хорошо с *мета*-заместителями. Однако если заместитель R находится в *орто*-положении, то замыкание цикла тормозится. Электроноакцепторные группы в арильном заместителе (например, Ar = $= C_6H_4NO_2$-*n*) могут препятствовать замыканию цикла, а сильные электронодонорные группы (например, Ar = $C_6H_4OMe$-*n*) могут вызывать отщепление арильной группы, как это и происходит по схеме (20), даже если температуру реакции поддерживать насколько возможно ниже. Последовательность повышения легкости отщепления арильной группы такова: *n*-хлорфенил < фенил < $<$ *n*-толил < *n*-анизил. Стабильность уже возникшего 4-арил-3,4-дигидрохинолона-2 при нагревании в условиях реакции указывает на то, что элиминирование арильного заместителя происходит в процессе замыкания цикла, а не как последующая реакция

* См. [24].

Было найдено, что для получения оптимального выхода хинолонов-2 по схеме (20) необходимо применение 3 моль $AlCl_3$, что обусловлено связыванием 2 моль, одного по амидному азоту, а второго по карбонильному кислороду. Циннаманилиды дают хинолоны-2 с отщеплением С-арильной группы в виде углеводорода, в то время как *N*-ариламиды β-метилкротоновой кислоты дают 4,4-диметил-3,4-дигидрохинолоны-2 (**34а**) без отщепления метильной группы в виде метана {схема (21)}.

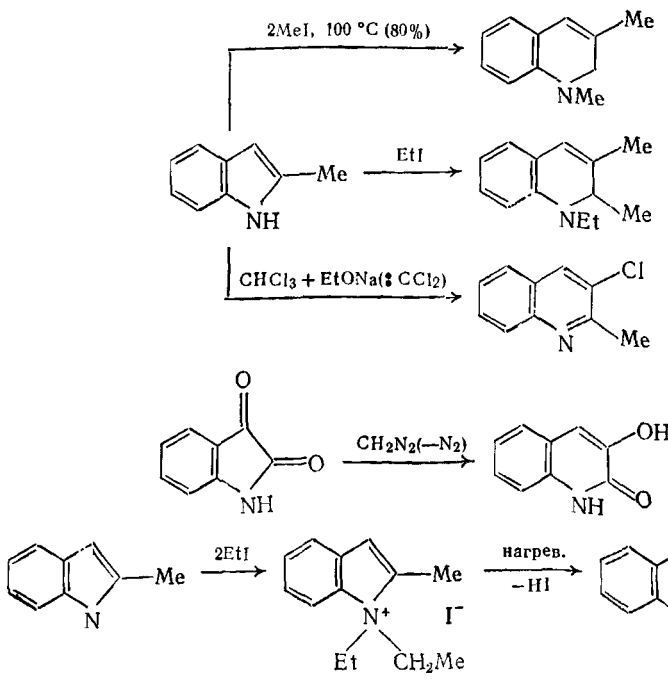



(21)

(34а)

### 16.4.2.10. Методы с расширением циклов

Производные хинолина могут быть получены из индолов расширением цикла под действием алкилгалогенидов [29] {схемы (22), (23)}, хлороформа и этилата натрия (дихлоркарбен) [30] {схема (24)} и из изатина с диазометаном [31]; последняя реакция характерна для циклических кетонов, например изатина




(22)

(23)

(24)

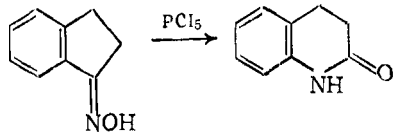
(25)

(26)



схема (25)}. Механизм реакций по схемам (22), (23) не установлен, однако он согласуется с расширением цикла в случае четвертичных солей {схема (26)}.

3,4-Дигидрохинолон-2 получают в результате бекмановской перегруппировки оксима инданона-1 [32] {схема (27)}.




(27)

## 16.4.3. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ХИНОЛИНА И ЕГО ГОМОЛОГОВ

### 16.4.3.1. Общие свойства и структура

Чистый хинолин представляет собой бесцветную жидкость с запахом, напоминающим пиридин, но более слабым и слегка сладковатым. Он гигроскопичен и при стоянии во влажном воздухе на свету приобретает желтую окраску. Пиридин в аналогичных условиях претерпевает размыкание цикла с образованием производных глутаконового альдегида. Хинолин смешивается с неполярными растворителями и мало растворим в воде (0,7 % при 20 °С). Некоторые физические свойства хинолина и его метилпроизводных приведены в табл. 16.4.2. Величина $pK_a$ хинолина (4,9) свидетельствует о том, что он является более сильным основанием, чем анилин (4,58), но более слабым, чем пиридин ($pK_a$ 5,2).

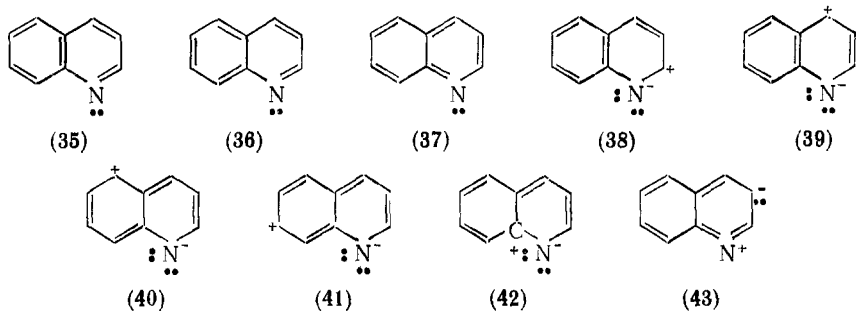
Кёрнеровское представление о хинолине, как об 1-азанафталине требует дальнейшего сравнения структур валентных связей и электронных спектров хинолина и нафталина. Как и для нафтали-

*Таблица 16.4.2. Физические свойства хинолина и метилхинолинов [31а]*

| Соединение | Т. кип., °С/760 мм рт. ст. | Т. пл., °С | $d_4^{20}$ | $n_D^{20}$ | $pK_a$ | $\mu_D$ * |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Хинолин | 238,05 | —15,6 | 1,0929 | 1,6268 | 4,90 | 2,18 |
| Его монометилпроизводные | | | | | | |
| 2-метил- | 247,6 | —2 до —1 | 1,0585 | 1,6116 | 5,83 | |
| 3-метил- | 259,6 | 16—17 | 1,0673 | 1,6171 | | |
| 4-метил- | 264,2 | 9—10 | 1,0862 | 1,6206 | 5,67 | |
| 5-метил- | 262,7 | 19 | 1,0832 | 1,6219 | 5,20 | |
| 6-метил- | 258,6 | —22 | 1,0654 | 1,6157 | | |
| 7-метил- | 257,6 | 39 | 1,0609 | 1,6150 | | |
| 8-метил- | 247,8 | — | 1,0719 | 1,6164 | | |

* По данным [31б].

на, для хинолина возможны различные классические распределения связей, обусловленные предпочтительным распределением электронов (низшим энергетическим уровнем), а именно структуры (35), (36) и (37). Включение в цикл электроотрицательного атома азота, с его неподеленной парой электронов, позволяет включить в рассмотрение еще ряд дополнительных диполярных структур (38)—(43).

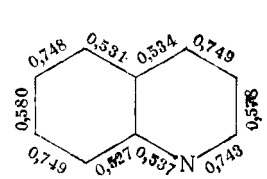


(35) (36) (37) (38) (39)

(40) (41) (42) (43)

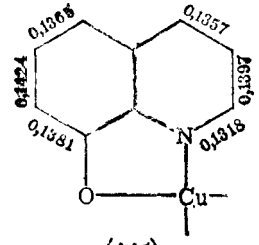
Как и для нафталина, в случае хинолина структура (35) с двумя бензоидными кольцами энергетически предпочтительнее, чем структуры (36) и (37), каждая из которых содержит по одному кольцу с хиноидным расположением связей. Среди диполярных структур те, которые формально содержат отрицательно заряженный атом азота, (38)—(42), индуктивно предпочтительнее четырех возможных структур, таких как (43), в которых атом азота формально положителен. Эти последние структуры имеют дополнительный недостаток, заключающийся в том, что требуемая в данном случае линейно гибридизованная *sp*-орбиталь азота не будет эффективно перекрываться с $sp^2$-орбиталями углерода, составляя шестичленный цикл (ср. со структурой дегидробензола). Более того, из указанных структур только (38) и (39) сохраняют бензоидный характер карбоциклического кольца. По указанным соображениям можно считать, что хинолин имеет мезомерное строение, значительный вклад в которое вносят структуры (35)—(39), имеющие по крайней мере одно бензоидное кольцо. Среди них наибольшее значение имеет структура (35), обладающая двумя бензоидными кольцами.

Эта интерпретация предполагает степень фиксации связей, предпочтительно как в структуре (35), и несимметричное распределение π-электронов с большей плотностью у атома азота, чем у атомов углерода, особенно у С-2 и С-4, и в меньшей степени у С-5, С-7 и С-8а. Дальнейшее доказательство правильности приписываемой хинолину структуры вытекает из рассмотрения его физических и химических свойств, в том числе: (а) из величины дипольного момента 2,18 D; (б) энергии стабилизации 226 кДж·моль$^{-1}$ (в сравнении с 292 кДж·моль$^{-1}$ для нафталина, определяемой как разность $\Delta H$ между рассчитанной из энергий связей для структуры (35), и величиной, полученной экспериментально); (в) сравнения констант спин-спинового взаимодействия, измеренных в спектрах ЯМР производных хинолина, рассматриваемых ниже; (г) пути распада цикла при озонолизе и ориентации реакций сочетания гидроксипроизводных хинолина (также детально обсуждаемых ниже); (д) рассчитанных порядков π-связей для хинолина {см. (44а)} [33а] и длин связей, измеренных рентгеноструктурным кристаллографическим методом для 8-гидроксихинолината меди {см. (44б)} [33б].




(44а)

порядок связей
в этилене 1,0,
в бензоле 0,667

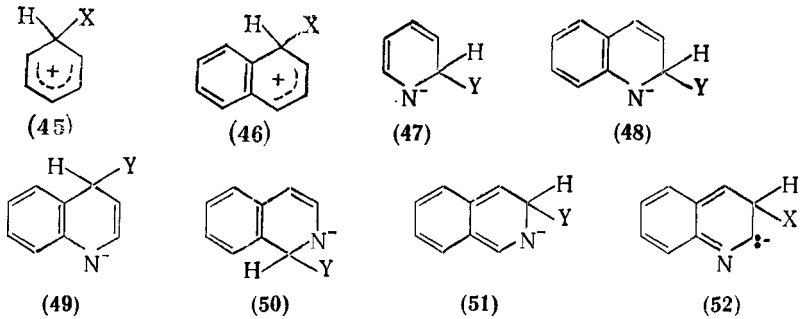



(44б)

длины связей (нм)

В дальнейшем хорошо будет видно, что распределение π-электронов не дает вполне четкого указания об ориентации электрофильной атаки хинолина, которая более зависит от энергии локализации электронов в различных положениях и от степени протонирования атома азота. Для катиона хинолиния энергия локализации электронов не противоречит картине распределения π-связей, так что в положениях 5 и 8 здесь достигаются наименьшие значения [34].

Дальнейшая корреляция с нафталином вытекает из рассмотрения реакций, в которых промежуточные состояния, интермедиаты или продукты теряют ароматичность в одном кольце, но способны сохранить ее во втором кольце. В этих обстоятельствах увеличение энергии за счет повышения роли менее благоприятной структуры менее существенно для бициклических, чем для моноциклических ароматических соединений. Так, реакции замещения в нафталине идут быстрее, чем в случае бензола. Аналогично, в случае хинолина 1,2- и 1,4-присоединение и нуклеофильное замещение в положения 2 и 4, а в изохинолине — 1,2-присоединение и нуклеофильное замещение в положение 1 идут быстрее, чем в случае пиридина. Это видно из рассмотрения принципиальных σ-комплексов (45)—(50) с атомом азота, несущим отрицательный заряд в гетероциклах. В случае изохинолина нуклеофильная атака в положение 3 (51) не имеет такого преимущества, так как карбоциклическое ядро имеет хиноидную структуру. Нуклеофильное замещение хинолина в положение 3 дополнительно затрудняется тем, что атом азота не может здесь нести формально отрицательный заряд (52).



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

(49) (50) (51) (52)

Сравнение относительной стабильности соединений Рейссерта, полученных из хинолина и изохинолина, а также депротонированных метиленовых оснований из солей 2- и 4-метилхинолиния и 1-метилизохинолиния с соответствующими производными пиридина (см. ниже), также согласуется с приведенными выше соображениями.

### 16.4.3.2. Спектральные свойства

Спектральным свойствам хинолина и его производных посвящен обзор [35]. Особый интерес здесь связан с взаимоотношением структуры и химии хинолина. Большое сходство полос поглощения, обусловленных $\pi \rightarrow \pi^*$-переходами в УФ-спектрах хинолина и нафталина, подтверждает сходство их структур, что впервые было предсказано Кёрнером и детально обсуждалось выше. В спектре хинолина сигнал, обусловленный $n \rightarrow \pi^*$-переходами неподеленных электронов азота, настолько перекрывается и маскируется более сильными сигналами $\pi \rightarrow \pi^*$-переходов, что его нельзя наблюдать в виде отдельной полосы, как это имеет место в спектрах пиридина и бензола (табл. 16.4.3).

*Таблица 16.4.3. УФ-спектры аренов и их аза-аналогов (приведены основные пики) [36а]*

| Соединение | Растворитель | $\lambda_{макс}$ (lg ε), нм |
|---|---|---|
| Хинолин * | Вода (pH 6,3) | 226 (4,36), 275 (3,51), 299 (3,46), 312 (3,52) |
| Изохинолин [а] | Гексан | 216 (4,91), 266 (3,61), 306 (3,35), 318 (3,56) |
| Хинолизиния иодид ** | Вода | 226 (4,25), 272 (3,42), 283 (3,47), 325,5 (4,23) |
| Нафталин [б] | Гексан | 221 (5,07), 275 (3,75), 297 (2,47), 311 (2,40) |
| Пиридин [в] | Гексан | 198 (3,78), 256 (3,28), 276 (2,2), перегиб |
| Бензол [г] | Гексан | 204 (3,94), 254 (2,40) |

* По данным [36б].
** По данным [36в].
[а] Спектр *H2/1*; [б] спектр *E1/1*; [в] спектр *G5/1*; [г] спектр *D1/1*.



*Таблица 16.4.4. Химические сдвиги $^1H$ и $^{13}C$ в ЯМР-спектрах хинолина [36г]*

| Номера атомов цикла | δ, млн$^{-1}$ (относит. ТМС) | | | Номера атомов цикла | δ, млн$^{-1}$ (относит. ТМС) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | на ядрах $^1H$ (в пленке) | на ядрах $^1H$ (в $CCl_4$) | на ядрах $^{13}C$ (в $CCl_4$) | | на ядрах $^1H$ (в пленке) | на ядрах $^1H$ (в $CCl_4$) | на ядрах $^{13}C$ (в $CCl_4$) |
| 1 | — | — | — | 5 | 7,58 | 7,68 | 128,5 |
| 2 | 9,52 | 8,81 | 150,9 | 6 | 7,35 | 7,43 | 127,0 |
| 3 | 7,09 | 7,26 | 121,7 | 7 | 7,60 | 7,61 | 129,9 |
| 4 | 7,83 | 8,00 | 136,1 | 8 | 9,43 | 8,05 | 130,5 |
| 4a | — | — | 128,9 * | 8a | — | — | 149,3 * |

* По данным [36д].

Значения химических сдвигов в спектрах $^1H$- и $^{13}C$-ЯМР хинолина (табл. 16.4.4) соответствуют электронным плотностям, предсказанным (и вычисленным) для предложенной структуры. Так, протоны при С-2, С-4 и С-8 в результате дезэкранирования атомом азота резонируют в слабом поле. Аналогичная ситуация имеет место для атомов углерода С-2, С-8а, С-4, С-8. Водород при С-3 и углерод С-3 резонируют в области очень сильных полей, что находится в соответствии с наибольшей электронной плотностью в данном положении.

Дальнейшее подтверждение фиксации связи или понижения характера двоесвязанности связей 2,3 и 6,7 хинолина получено при сопоставлении констант спин-спинового взаимодействия вицинального и бензильного протонов и $^{13}C—^1H$ взаимодействия. Как показано в табл. 16.4.5, $J_{2,3}$ и $J_{6,7}$ значительно меньше, чем константы спин-спинового взаимодействия других *орто*-протонов; оценка соответствующей $^3J$-константы взаимодействия между метильной $^{13}C$-группой и *орто*-протоном в метилхинолинах показывает сходную тенденцию (табл. 16.4.6).

Сравнение различных констант бензильного спин-спинового взаимодействия в метилхинолинах, которые, как полагают, зависят от π-характера ароматической связи [36], дает больше инфор-

*Таблица 16.4.5. Константы $^1H—^1H$ спин-спинового взаимодействия (в Гц) жидкого хинолина [36г]*

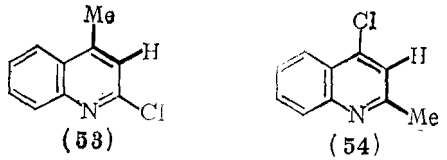
| *о*-Взаимодействие (через три связи) | *м*-Взаимодействие (через четыре связи) | Дальнее взаимодействие |
|---|---|---|
| $J_{2,3}$ 4,3 | $J_{2,4}$ 1,8 | $J_{4,8}$ 0,9 |
| $J_{3,4}$ 8,3 | $J_{5,7}$ 1,6 | $J_{5,8}$ 0,3 |
| $J_{5,6}$ 8,2 | $J_{6,8}$ 1,1 | $J_{4,5}$ 0,4 [36е] |
| $J_{6,7}$ 6,8 | | |
| $J_{7,8}$ 8,3 | | |

*Таблица 16.4.6. Константы спин-спинового взаимодействия $^{13}C$-углерода метильной группы и ароматических протонов (через три связи) в метилхинолинах (Гц в $CDCl_3$) [37]**

| | | |
|---|---|---|
| $J_{2',3}$ 2 | $J_{3',4}$ 5 | $J_{5',6}$ 5 |
| $J_{3',2}$ 3 | $J_{4',3}$ 5 | $J_{6',5}$ 5 |
| $J_{6',7}$ 4 | $J_{7',8}$ — | |
| $J_{7',6}$ 4 | $J_{8',7}$ 5 | |

* Первая цифра указывает положение углерода метильной группы.

мации, чем практически не измеримое взаимодействие между связями 2,3 или 6,7 (табл. 16.4.7). Далее, сравнение сигналов метильных протонов 4-метил-2-хлорхинолина (**53**) и 2-метил-4-хлорхинолина (**54**) показывает, что сигнал протонов метильной группы в спектре соединения (**53**) проявляется в виде дублета, как результат бензильного взаимодействия с протоном при С-3, в то время как в спектре соединения (**54**) этот сигнал представлен синглетом. Сигнал протона при С-3 в спектре (**53**) представляет собой плохо разрешенный квартет, в спектре (**54**) — четкий синглет [37]. Константы взаимодействия ($J_{CH}$) для одинарных связей углерод кольца-протон в положениях 4, 5, 6, 7 и 8 имеют значения около 161 Гц, однако константы взаимодействия для таких




(**53**) (**54**)

же связей вблизи гетероциклического атома азота значительно больше, а именно, для положения 2 : 178 Гц, а для положения 3 : 165 Гц.

*Таблица 16.4.7. Константы спин-спинового бензильного взаимодействия протонов метильной группы и протонов ядра (через четыре связи) в метилхинолинах (Гц, в $CCl_4$) [37]***

| Константа взаимодействия | Константа взаимодействия |
|---|---|
| $J_{2',3} \approx 0$ * | $J_{3',4}$ 0,95 * |
| $J_{3',2} \approx 0$ * | $J_{4',3}$ 0,95 * |
| $J_{6',7} \approx 0$ | $J_{5',6}$ 0,8 |
| $J_{7',6} \approx 0$ | $J_{6',5}$ 0,8 |
| | $J_{7',8}$ 0,8 |
| | $J_{8',7}$ 0,8 |

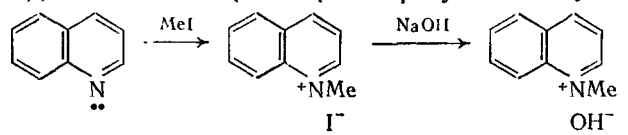
* По данным [36].
** Первая цифра указывает положение протонов метильной группы.



## 16.4.4. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ХИНОЛИНА И АЛКИЛХИНОЛИНОВ

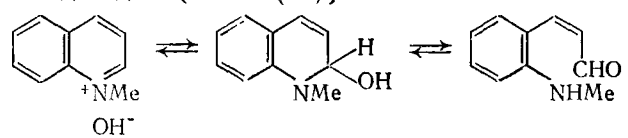
### 16.4.4.1. Образование солей

В соответствии со структурой и значением $pK_a$ хинолин и его алкилпроизводные легко протонируются по атому азота гетероцикла, образуя стабильные соли, многие из которых, в частности, дихроматы и пикраты, ограниченно растворимы в воде и могут использоваться для очистки оснований кристаллизацией. С алкил-, ацил- и ароилгалогенидами, а также с диметилсульфатом, хинолин и его алкилпроизводные образуют четвертичные соли, которые при действии щелочей сперва дают четвертичные гидроксиды {схема (28)}. Однако в растворе в результате нуклеофильной




(28)

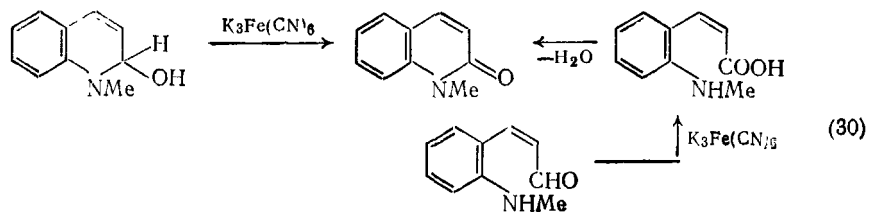
атаки гидроксидом по положению 2 образуется равновесная смесь ионизованной формы с неионизованным карбиноламинным основанием, а возможно также и с таутомерным ему *N*-алкил-*о*-аминокоричным альдегидом {схема (29)}.



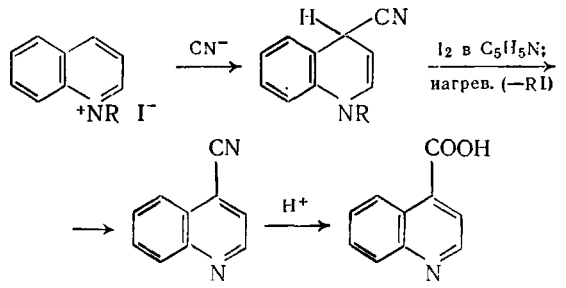

(29)

Свидетельством существования равновесия служит падение электропроводности после добавления к хинолиниевой соли 1 экв щелочи и образование продуктом реакции фенилгидразона. Окисление гидроксида феррицианидом калия дает хинолон-2, который может образовываться, как из карбиноламина, так и из *о*-аминокоричного альдегида с последующим замыканием лактамного цикла в промежуточно образующейся аминокислоте {схема (30)}. Со спиртами карбиноламины дают эфиры, при самоконденсации — димерные эфиры {схема (31)}.

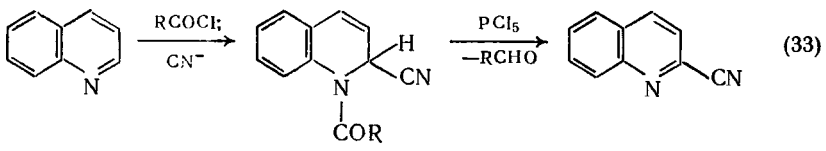
При нагревании в запаянной трубке при 300 °С 1-алкилхинолинийиодиды претерпевают перегруппировку Ладенбурга, при которой 1-алкильный заместитель частично мигрирует к углеродам ядра, а частично элиминируется в виде алкана или алкена. С помощью газовой хроматографии показано [38б], что продукт реакции, полученный из 1-метилхинолинийиодида, содержит 2-, 4- и 8-метилхинолины наряду с неразделенной смесью, предположительно содержащей 6-, 7- и, возможно, немного 3-изомера. Механизм этой реакции, по-видимому, сходен с таковым для пиридиниевых солей, для которых было показано участие 7-π-электронного радикального интермедиата [39].




Присоединение цианид-иона к 1-алкилхинолинийкатиону проходит по положению 4 и служит методом получения 4-цианохинолинов и 4-карбоновых кислот (цинхониновых кислот) {схема (32)}. С другой стороны, действие цианид-иона на 1-ацил- или



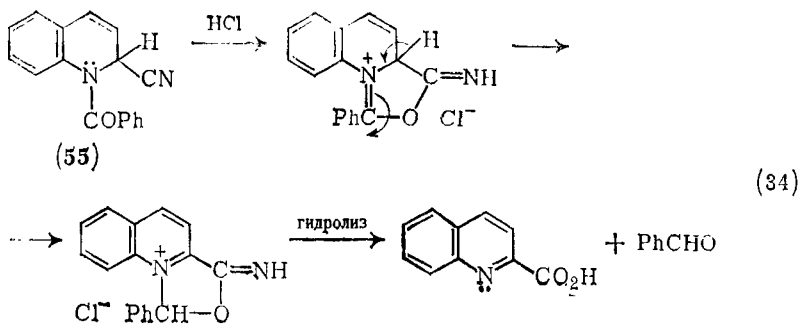

1-ароилхинолиниевые соли приводит к образованию 1-ацил- или 1-ароил-2-циано-1,2-дигидрохинолинов (**55**), известных как соединения Рейссерта [40]. Последние действием концентрированной HCl могут быть превращены в 2-карбоновые кислоты, действием пентахлорида фосфора — в 2-нитрилы {схема (33)}.



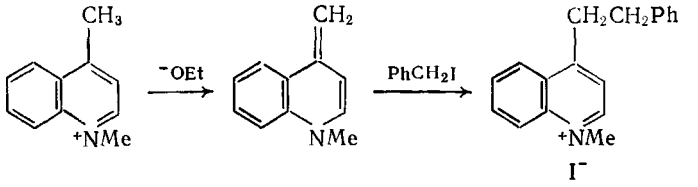

**(55)**

Полагают, что карбоновые кислоты образуются через циклические интермедиаты {схема (34)}, а не в результате гидролиза нитрилов. Сходные реакции идут с изохинолином и фенантридином, но не с пиридином, в котором нет стабилизующего эффекта карбоциклического кольца (см. разд. 16.4.4.2). Реакция Рейссерта {схема (34)} развита также как метод превращения анилгалогенидов RCOCl в альдегиды RCHO.



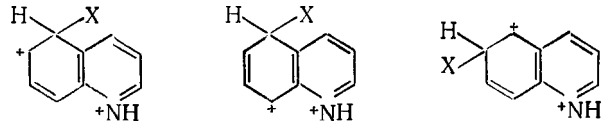



Алкильные группы в положениях 2 и 4 хинолиниевого цикла при действии оснований легко теряют α-водородный атом, что приводит к образованию реакционноспособных третичных аминов с экзоциклической двойной связью. Последние легко вступают в реакции присоединения {схема (35)}.




### 16.4.4.2. Реакции замещения в ядре хинолина

Если хинолин рассматривать как бензо[*b*]пиридин, то многое в его химии может быть объяснено по аналогии с бензолом (или нафталином) и пиридином. Богатый электронами атом азота свободного основания служит главным центром при атаке электрофилами, но когда он протонирован или кватернизован каким-либо другим образом, электрофильное замещение идет преимущественно по атомам углерода карбоциклического кольца. Как и следует ожидать, если промежуточное состояние аналогично σ-комплексу, то положения 5 и 8 кинетически предпочтительны, так что соответствующие интермедиаты могут быть представлены двумя каноническими структурами, которые еще сохраняют ароматический характер гетероциклического кольца, например (**56**) и (**57**), в то время как интермедиаты, образующиеся при электрофильной атаке по положениям 6 и 7, могут быть представлены только одной структурой, например (**58**).

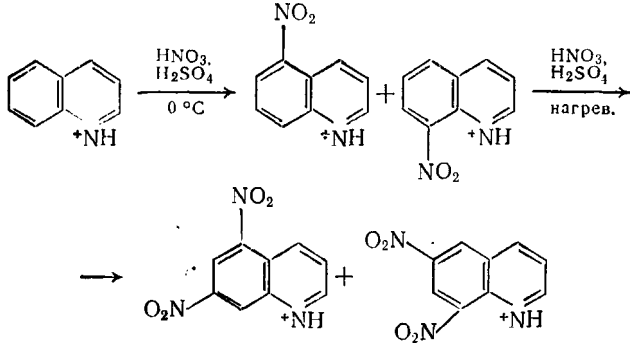


Это согласуется с вычисленными значениями энергии делокализации электронов при электрофильной атаке хинолиниевого катиона [34]. Как π-обедненный гетероцикл хинолин, особенно в кислом растворе, менее реакционноспособен к электрофильной атаке, чем бензол. С другой стороны, нуклеофильная атака благоприятна, особенно по положениям 2 и 4 гетероциклического кольца, обедненным электронами. Предсказать направление гомолитического замещения, конечно, труднее, так как оно зависит от реакционной способности радикала и степени протонирования субстрата. Однако большинство нуклеофильных радикалов в кислой среде атакуют положения 2 и (особенно) 4.

В некислотных средах могут возникать продукты присоединения, приводящие к электрофильному замещению в положение 3 или к нуклеофильному замещению в положения 2 и 4. Окисление как электрофильный процесс требует более жестких условий, чем в случае бензола, и вообще гетероциклические ядра более устойчивы к распаду, нежели карбоциклические ядра. Однако эта тенденция может измениться под влиянием заместителей. Восстановление обедненного электронами гетероциклического ядра протекает легче, однако опять-таки наличие заместителей может изменить на обратную реакционную способность обеих циклических систем. Эти общие принципы иллюстрируются последующими конкретными примерами.

### *(1) Нитрование*

При действии на хинолин смеси азотной и серной кислот при 0 °C образуется примерно равное количество 5- и 8-нитрохинолинов. Изучение кинетики [41] этой реакции показало, что реагирующей частицей является катион хинолиния. Хотя хинолин реакционноспособнее пиридина, парциальный фактор скорости для положений 5 и 8 равен только $4 \cdot 10^{-7}$. Более жесткие условия нитрования дают смесь 5,7- и 6,8-динитрохинолинов, причем вторая нитрогруппа вступает в *мета*-положение к первой {схема (36)}.



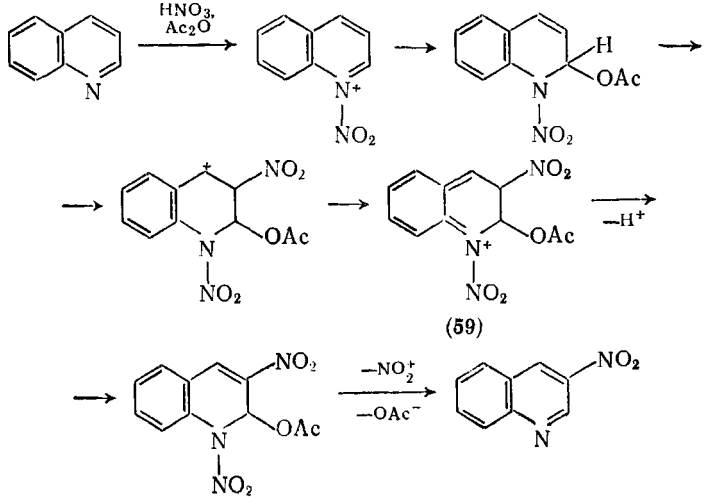

(36)

Дальнейшее нитрование 6- и 7-нитрохинолинов при нагревании мононитросоединений с рассчитанным количеством нитрата калия



в серной кислоте в запаянных трубках при 130—140 °C дает смеси 5,6- и 6,8-динитрохинолинов из 6-нитрохинолина и 5,7- и 7,8-динитрохинолинов из 7-нитрохинолина. В данном случае повышенная реакционная способность положений 5 и 8 дает возможность успешно конкурировать против направляющего влияния первой нитрогруппы.

При применении ацетангидрида в качестве растворителя или $N_2O_4$ в качестве нитрующего агента основным продуктом нитрования служит 3-нитрохинолин, получаемый, однако, с очень низким выходом (≈6 %). Образуется также немного 6- и 8-нитрохинолинов, но существенно, что совсем не образуется 5-нитро-




(37)

изомер. Это находится в соответствии с промежуточным образованием продукта присоединения [35д], как это показано на схеме (37). Ключевой интермедиат, такой как **(59)**, также способен к замещению в положения 6 и 8, но не в положения 5 или 7.

Для нитрования хинолина применяли также нитратопроизводные переходных металлов [42], в частности тетранитротитан(IV) $Ti(NO_3)_4$ в тетрахлориде углерода дает 87 % 3-нитрохинолина и 10 % 8-нитрохинолина, в то время как тетранитроцирконий(IV) дает 90 % 7-нитрохинолина.

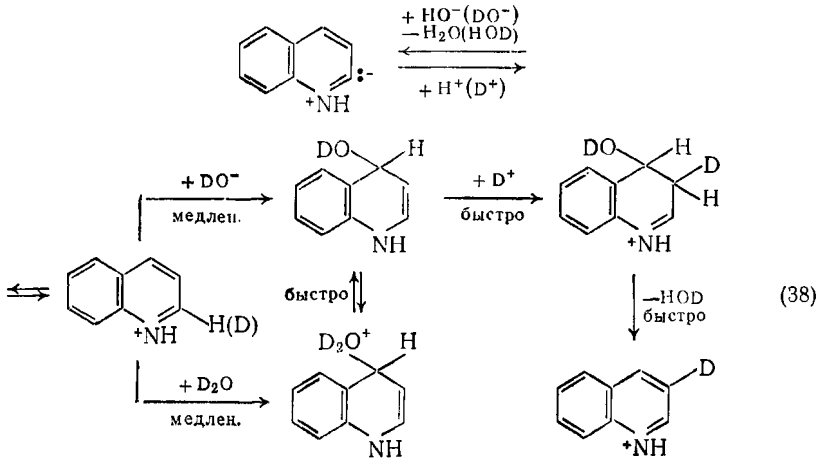
Нитрование 5- и 7-метилхинолинов представляет дальнейшую иллюстрацию направляющего влияния заместителей, равно и «фиксации связей» [43]. 5-Метилхинолин нитруется в положения 6 и 8, которые оба конъюгированы (*орто*- и *пара*-) с метильной группой, в то время как 7-метилхинолин нитруется только в положение 8. По-видимому, это связано с отсутствием сопряжения с другим *орто*-положением через 6,7-связь.

На примерах нитрования 2-фенилхинолина и 1-метил-2-фенилхинолинийсульфата азотной кислотой в идентичных условиях по-

казано снижение реакционной способности даже карбоциклического кольца хинолина по сравнению с бензолом и повышение электронопритягивающей силы заряженной хинолиниевой системы [41a]. Нитруется только фенильное ядро, но в то время как четвертичная соль дает 97 % *м*-нитрофенилпроизводного, 2-фенилхинолин (который в выбранных условиях неполностью протонирован) дал 40 % 2-*м*-нитрофенилхинолина и 60 % 2-*п*-нитрофенилхинолина. 4-Фенилхинолин нитруется сходным образом, но дает также 5 % *о*-нитрофенилхинолина.

### *(2) Обмен протонов при углеродах*

Изучение спектров ЯМР продуктов, полученных при нагревании хинолина, изохинолина и их *N*-оксидов в дейтеросерной кислоте показало, что в хинолине при 180 °C и высокой кислотности (50—90 %-ная кислота, $D_0 = -4$ до $-9$) обмен проходит сперва в положение 8, а затем в положения 5 и 6. В этих условиях при увеличении времени реакции обмен в другие положения не наблюдался. При 245 °C и в более разбавленной кислоте (40 %-ной, $D_0 = 0{,}3$ до $-4{,}8$) сперва проходит обмен в положение 2, при повышении кислотности сопровождающийся обменом в положения 3, 8, 5 и, наконец, 6 и 7. Обмен в положение 4 не наблюдался. Скорость реакции по положениям 2 и 3 с повышением плотности падает, по другим положениям — повышается. Так как следует ожидать, что повышение кислотности вызывает снижение активности основного места обмена, но повышает активности электрофильных мест, то полученные результаты можно рассматривать как подтверждение того, что обмен протонов по положениям 8, 5, 6 и 7 является следствием прямой электрофильной атаки хинолиниевого катиона в положение 2 с последующим депротонированием основанием и по положению 3 (по крайней мере вплоть до




(38)

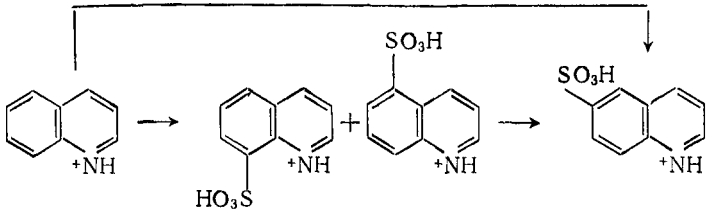


$D_0 = -2$) с последовательностью присоединение-отщепление {схема (38)}.

В целом, картина дейтерообмена сходна с действием других электрофильных агентов, таких как $NO_2^+$ (см. выше) и $Br^+$ (см. ниже).

### *(3) Сульфирование*

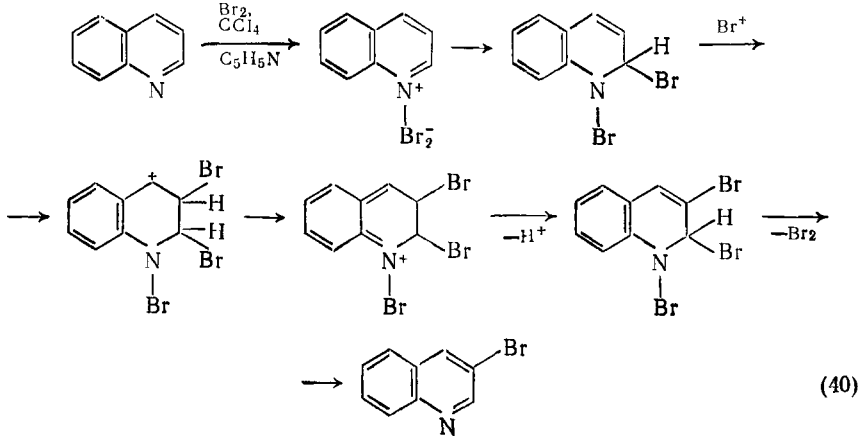
Сульфирование хинолина концентрированной серной кислотой при 220 °C или 35 %-ным олеумом при 90 °C дает в основном 8-сульфоновую кислоту с некоторой примесью 5-изомера. При сульфировании концентрированной серной кислотой при 300 °C основным продуктом является термодинамически предпочтительный 6-изомер. В этих условиях 8- и 5-изомеры перегруппировываются в 6-изомер {схема (39)}. Такое поведение аналогично взаимоотношению α- и β-нафталинсульфоновых кислот.




(39)

### *(4) Галогенирование*

В результате нормального электрофильного замещения при действии брома и сульфата серебра на раствор хинолина в серной кислоте [44] с хорошим выходом получается смесь примерно равных количеств 5- и 8-бромхинолинов; аналогично действие хлора и иода [45]. При 300 °C обработка бромом дает 3-бромхинолин

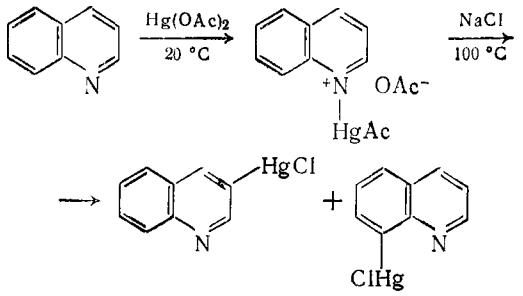



(40)

с выходом 25 % [46], при 450—500 °С — 2-бромхинолин с выходом 50-60 % по гомолитическому механизму. Действие брома в $CCl_4$ на хинолин приводит к 3-бромхинолину с хорошим выходом. Реакция идет по механизму присоединения-отщепления аналогично нитрованию в ацетангидриде [35д] {схема (40)}. В сходных условиях сульфурилхлорид дает 3-хлорхинолин. При сильном нагревании гидробромида 3-бромхинолина он разлагается с образованием значительных количеств хинолина и брома (наряду с другими продуктами). Это может быть следствием атаки бромид-иона по положению 2 и дальнейших превращений, которые можно представить схемой (40), изменив в ней направление процесса на обратное.

### *(5) Меркурирование*

Меркурирование в некислотных условиях служит примером электрофильного замещения. При действии на хинолин ацетата ртути легко образуется четвертичный 1-меркуриацетат. При 160 °С происходит дальнейшее замещение, и после обработки хлоридом натрия получаются 3- и 8-меркурихлориды хинолина {схема (41)}.




(41)

### *(6) Замещение по Фриделю-Крафтсу*

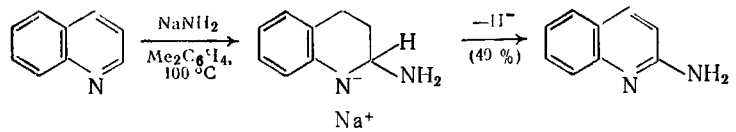
В ряду хинолина эту реакцию применяют редко в силу дезактивирующего влияния атома азота, однако присутствие электронодонорных заместителей облегчает замещение, идущее по карбоциклическому ядру [47].

### *(7) Аминирование*

Аминирование путем прямой нуклеофильной атаки действием амид-иона (реакция Чичибабина [48]) преимущественно идет в положение 2. Это положение и положение 4 в хинолине более реакционноспособны, чем соответствующие положения в пиридине, что является следствием стабилизации продукта присоединения



ароматическим ядром {см. (60)}. При действии на хинолин амида калия в присутствии нитрата калия как акцептора гидрид-иона образуется 10 % 4-аминохинолина; если положение 2 блокировано (например, фенильной группой), то 4-аминопроизводное получается с хорошим выходом. Наивысший выход 2-аминохинолина (80 %) достигается при взаимодействии хинолина с амидом бария в жидком аммиаке под давлением при комнатной температуре; при использовании других катионов выход повышают добавлением растворимой бариевой соли. В качестве растворителя кроме жидкого аммиака применяют ксилол, толуол и диметиланилин {схема (42)}.

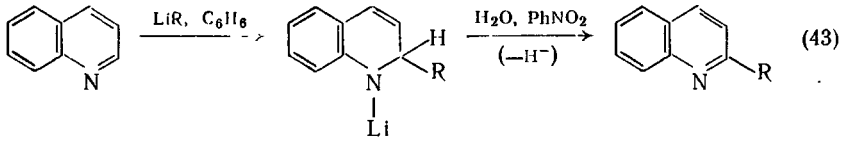



(42)

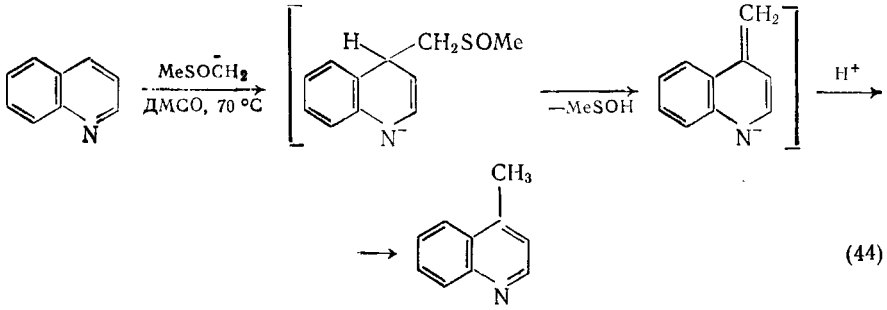
(60)

### *(8) Алкилирование и арилирование*

Алкилирование и арилирование хинолина органолитиевыми соединениями или реагентами Гриньяра протекает по аналогичному (см. выше) нуклеофильному механизму и приводит в основном к 2-замещенным хинолинам. Как и в случае аминирования, заключительная стадия реакции состоит в потере гидрид-иона, так что для ее завершения желательно присутствие слабого окислителя, например нитробензола {схема (43), R=Alk или Ar). Действие на хинолин метилсульфинилметилкалия в диметилсульфоксиде [48а] приводит к 4-метилхинолину с выходом 90 % {схема (44)}. С пиридином эта реакция не идет.



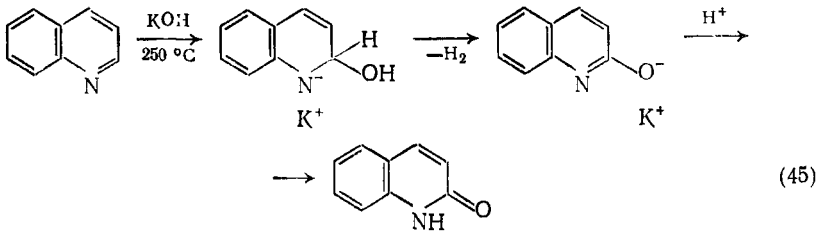

(43)



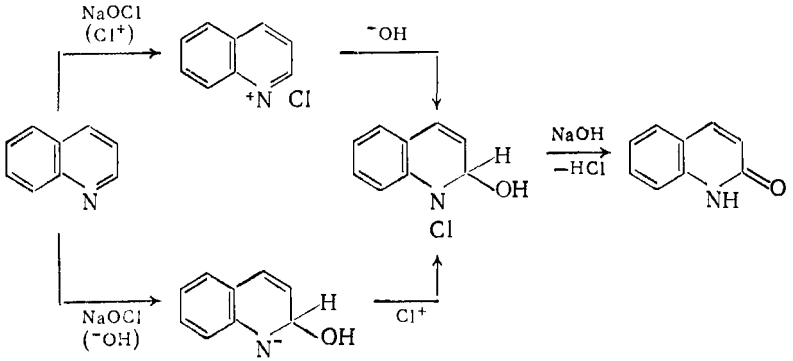

(44)

### *(9) Гидроксилирование*

Гидроксилирование хинолина в положение 2 может достигаться нагреванием с гидроксидом калия {схема (45)} или действием гипохлоритов {схема (46)}. Обе реакции протекают по механизму



(45)

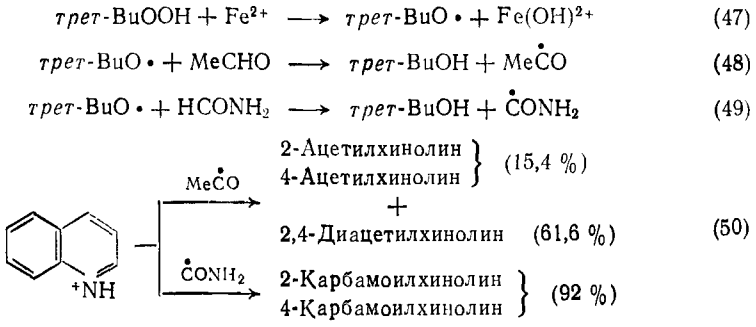


(46)

1,2-присоединения и приводят к получению хинолона-2. В случае реакции с гипохлоритами первоначальная атака может осуществляться либо катионом $Cl^+$, либо анионом $^-OH$.

### *(10) Гомолитические замещения*

Гомолитические замещения хинолина в отсутствие кислоты происходят во все положения циклической системы, однако в кислых средах замещение протекает преимущественно по положениям



(47)

(48)

(49)

(50)



*Таблица 16.4.8. Гомолитические замещения хинолина*

| Реагент | Условия и источник радикала | Выход продукта замещения, % (2-) | (3-) | (4-) | (5-) | (6-) | (7-) | (8-) | Литература |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ph• | Без кислоты, $(PhCO_2)_2$ | 11 | 6 | 18 | 22 | 5,5 | 5,5 | 32 | [49а] |
| Ph• | Кислота, $(PhCO_2)_2$ | 35 | (а) | 38 | 8 | (а) | (а) | 13 (а) | [49а] |
| Me• | Без кислоты, (*трет*-BuO)$_2$ | 10,2 | (б) | 24,2 | 16,1 | (б) | (б) | 30,8 | [49б] |
| Me• | Кислота, (*трет*-BuO)$_2$ | 49 | — | 50 | — | — | — | — | [49б] |
| Me• | Кислота, *трет*-BuOOH, $Fe^{2+}$ (в) | 42,5 | — | 38,4 | — | — | — | — | [49в] |
| Me• | Кислота, AcOH, $Ag^{2+}$ (г) | 23 | — | 25,5 | — | — | — | — | [49] |

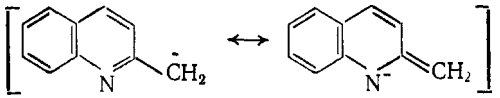
(а) Выход 3-, 6- и 7-изомеров в сумме 6%.
(б) Выход 3-, 6- и 7-изомеров в сумме 18,7%.
(в) Выход 2,4-диметилпроизводного 19,1%.
(г) Выход 2,4-диметилпроизводного 51,5%.

2 и 4 и общая реакционная способность возрастает. Распределение получающихся изомеров при гомолитическом фенилировании и метилировании хинолина приведено в табл. 16.4.8.

Ацетильная и карбоксиамидная группы также могут быть введены в положения 2 и 4 хинолинового ядра {схемы (47)—(50)}; соответствующие продукты получаются с хорошим выходом. Реакции ведут при комнатной температуре в воде с солью хинолина [49, pp. 150, 166].

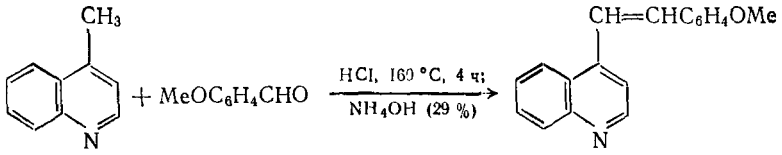
### 16.4.4.3. Реакции алкильных боковых цепей

Электроноакцепторный характер гетероциклического азота оказывает значительное влияние на реакционную способность алкильных заместителей, особенно если они находятся в положениях 2 и 4 гетероциклического кольца. В этом отношении алкилхинолины напоминают соответствующие алкилпиридины. Их реакционная способность значительно возрастает, когда атом азота приобретает положительный заряд, как это имеет место в хинолиниевых солях или *N*-оксидах. Реакционная способность положений 2 и 4 (но не 3) возрастает благодаря облегчению депротонирования углеродного атома, присоединенного к кольцу, за счет стабилизации образующегося аниона путем индуктивного воздействия атома азота и дальнейшей стабилизации, вызванной мезомерией, как это показано в (**61**).



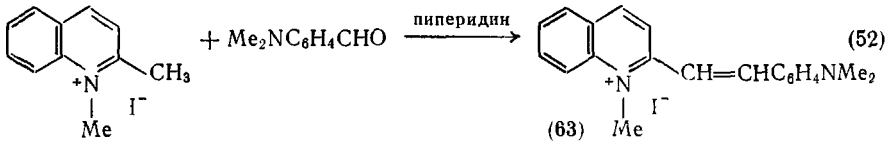
(**61**)

Типичной реакцией является конденсация 2- и 4-метилхинолинов с альдегидами {схемы (51) и (52)}. Свободные основания требуют применения кислого катализатора, такого как хлорид водорода или хлорид цинка, в то время как четвертичные соли легко конденсируются в присутствии следов пиперидина. При




(51)

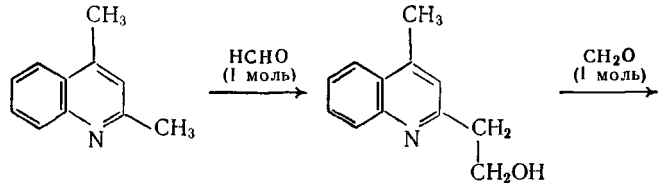
(62)



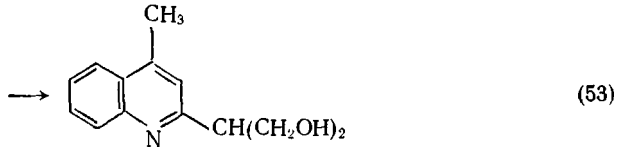

(52)

(63)

этом бензальдегиды дают бензилиденовые производные (стирилхинолины) (62) и (63); в особых случаях, например с формальдегидом, может быть выделен и промежуточный карбинол (64) {схема (53)} (см. также разд. 16.4.6.1). Легкость в депротонировании изомерных алкилхинолинов падает в ряду: 4 > 2 > 3, однако, по-видимому, в силу стерического эффекта, конденсация обычно легче всего протекает по положению 2.




(64)



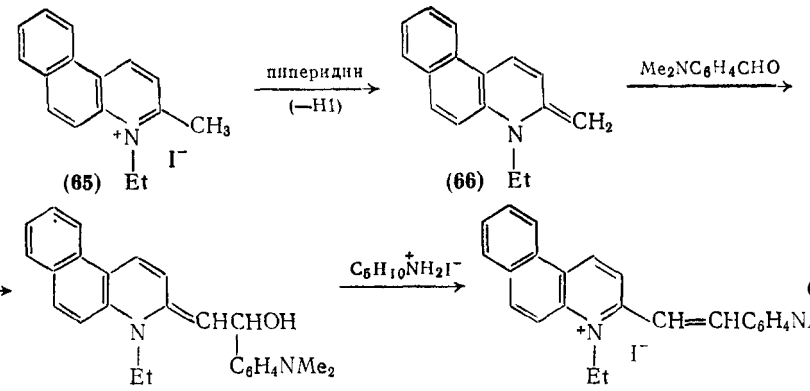

(53)

Самоконденсация этих хинолиниевых солей, приводящая к получению имеющих большое значение цианиновых красителей, обсуждается в разд. 16.4.6.2.

Депротонированные 2- и 4-алкилхинолиниевые соли можно рассматривать как метиленовые основания (66). Они очень реакционноспособны (ср. с енаминами), однако в отличие от соответствующих производных пиридина их можно выделить как таковые. На основании изучения реакций метиленового основания (66), полученного из производного бензо[*f*]хинолиния (65),



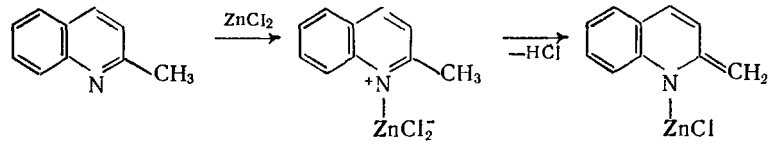
предложен [50] механизм взаимодействия алкилхинолиниевых солей с альдегидами {схема (54)}.




(65) (66)

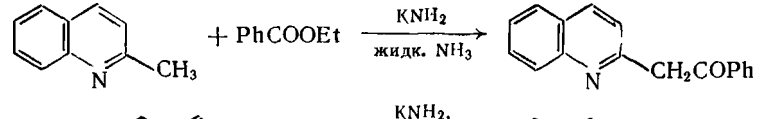
(54)

Необходимость применения кислотных конденсирующих агентов в случае проведения реакции со свободными основаниями свидетельствует о том, что для образования метиленового основания требуется координация с атомом азота; в дальнейшем метиленовое основание реагирует по схеме (54). Возможная роль в этой реакции хлорида цинка как кислотного катализатора показана на схеме (55). Карбанионы, образующиеся при депротонировании алкилхинолинов по атому углерода, соседнему с

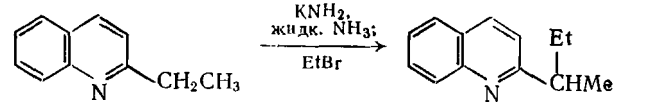



(55)

кольцом, под действием амид-иона, могут участвовать в конденсации Кляйзена, реакции Михаэля, а также алкилироваться действием алкилгалогенидов {схемы (56), (57)}.



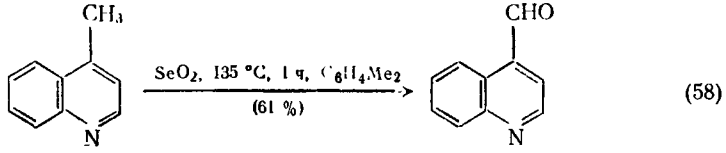

(56)



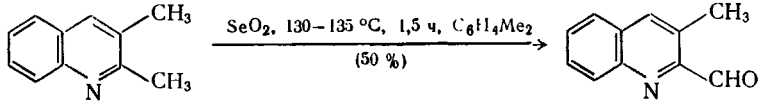

(57)

Хотя окисление хинолина и алкилхинолинов перманганатом калия или пероксидом водорода приводит обычно к расщеплению цикла, как описано ниже, однако есть возможность и окислить алкильную боковую цепь до карбоксильной группы, не разрушая цикла. Это достигается действием хромовой кислоты ($CrO_3$) или, что лучше, бихроматом калия и серной кислотой [51]. Иногда,

при окислении диоксидом селена, удается выделить промежуточный карбонильный продукт (например, ацетильное производное при окислении этильной группы или формильное производное при окислении метильной группы). Легкость окисления алкильного заместителя до карбоксильной группы зависит от его места в хинолиновом ядре и определяется следующей последовательностью: 8 > (5, 6, 7 или 3) > 4 > 2. Однако под действием диоксида селена легче всего в альдегидную группу окислить метильную группу в положениях 2 и 4 [52] с последующим окислением заместителей в карбоциклическом ядре [53] {схема (58)}. Метильная группа в положении 3 наименее реакционноспособна [54] {схема (59)}.




(58)

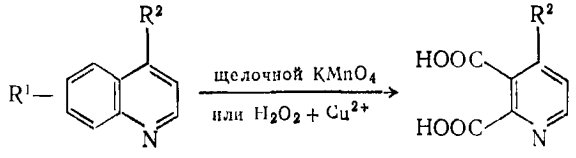



(59)

Более высокие выходы карбоновых кислот получены при окислении не самих алкилхинолинов, а продуктов их конденсации с альдегидами.

### 16.4.4.4. Окисление циклической системы хинолина

Направленность окислительного расщепления хинолина и его производных — сложная проблема; каждое из колец может быть разомкнуто [55]. Сам хинолин [56] и алкилхинолины, замещенные в карбоциклическом кольце, дают при окислительном расщеплении *пиридиндикарбоновую кислоту* (*хинолиновую кислоту*) {схема (60)}. Аналогично, лепидин (4-метилхинолин) дает 4-метилхинолиновую кислоту.



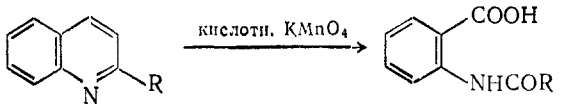

(60)

$R^1$ = 5-, 6-, 7- или 8-Alk или H; $R^2$ = Me, H

Хинолины, содержащие алкильные или арильные заместители в положении 2, при окислении, предпочтительно перманганатом в кислой среде, претерпевают размыкание гетероциклического кольца [57] с образованием ацил- или ароилантраниловых кислот {схема (61)}. Наличие алкильного заместителя в положении 3

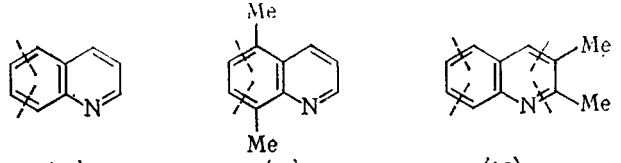


приводит при окислении [55] к распаду обоих ядер с образованием щавелевой кислоты, диоксида углерода и аммиака.



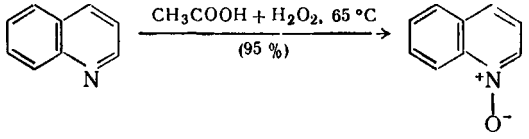

(61)

Продукты озонолиза соответствуют приписываемой хинолину структуре, а также распределению по циклической системе характера двоесвязанности [58]. Быстрее озон атакует связи 5,6 и 7,8; связи 3,4 и 8а, 4а — значительно медленнее. При восстановлении соответствующих озонидов получают: из озонида хинолина (**67**) — глиоксаль и пиридиндикарбальдегид-2,3, из озонида 5,8-диметилхинолина (**68**) — глиоксаль и 2,3-диацетилпиридин, из озонида 2,3-диметилхинолина (**69**) — глиоксаль и диацетил.




(67) (68) (69)

Аналогично пиридину и другим третичным аминам хинолин окисляется перуксусной кислотой и другими пероксикислотами в соответствующий *N*-оксид {схема (62)}, который является важным промежуточным продуктом во многих синтезах, более детально рассматриваемых ниже.

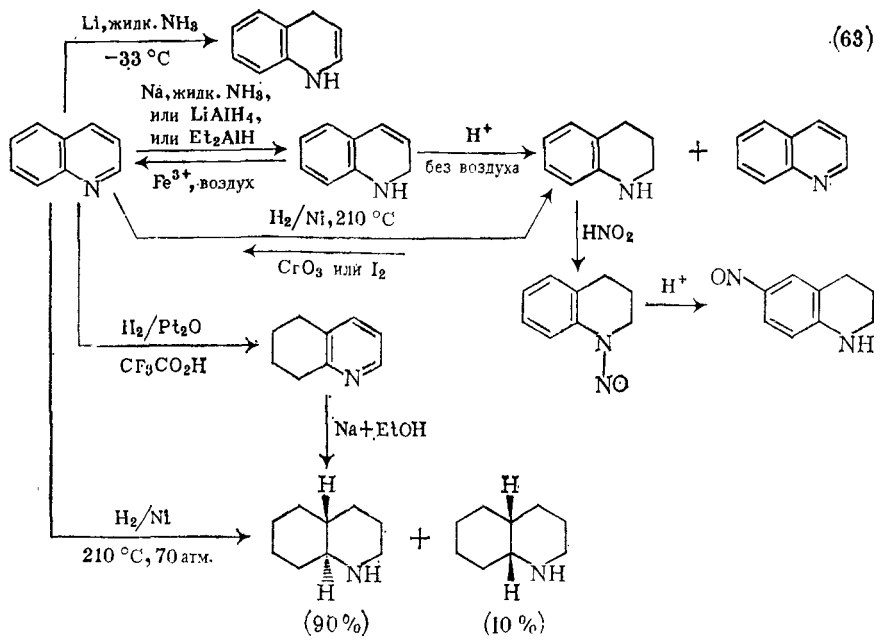



(62)

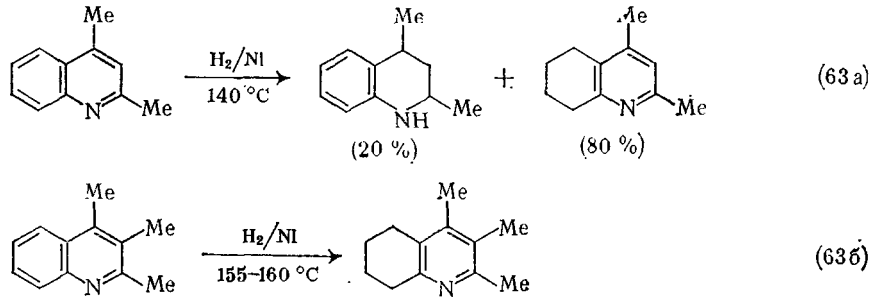
### 16.4.4.5. Восстановление циклической системы хинолина

Сам хинолин, равно как и алкилхинолины, замещенные в карбоциклическом ядре, восстанавливается преимущественно по гетероциклическому ядру. Обычно присоединяется два, четыре или десять атомов водорода, хотя октагидрохинолины также описаны {схема (63)}. При восстановлении натрием в жидком аммиаке, литийалюминийгидридом или диэтилалюминийгидридом хинолин дает 1,2-дигидрохинолин с хорошим выходом. Описано получение 1,4-дигидрохинолина [59] при восстановлении хинолина литием в жидком аммиаке при —33 °С. Эти два продукта легко различимы по их УФ-спектрам и константам спин-спинового взаимодействия в спектрах ЯМР, а именно для 1,2-дигидрохинолина

характерен $\lambda_{макс}$ 345 нм и $J_{3,4}$ 10 Гц, а для 1,4-дигидрохинолина $\lambda_{макс}$ 298 нм и $J_{2,3}$ 7,6—8,2 Гц. Получены также и 5,6- и 5,8-дигидрохинолины.




(63)




(63а)

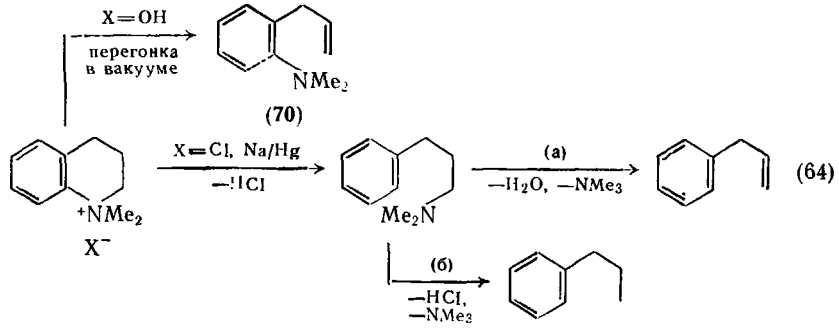
(63б)

В кислом растворе и в отсутствие воздуха 1,2-дигидрохинолин диспропорционируется до хинолина и 1,2,3,4-тетрагидрохинолина. Последний может быть получен и непосредственно восстановлением хинолина натрием в спирте, оловом и HCl или каталитическим гидрированием [59]. Он легко вновь окисляется до хинолина хромовой кислотой или даже таким слабым окислителем, как иод. Более жесткое восстановление хинолина иодидом водорода и фосфором или каталитическое гидрирование дают смесь *цис*- и *транс*-декагидрохинолинов, содержащую в зависимости от условий реакции от 35 до 80 % *транс*-изомера. Если в гетероциклическом ядре хинолина имеются алкильные заместители, то степень гидрирования карбоциклического ядра до 5,6,7,8-тетрагидрохинолинов [60] существенно возрастает и 2,3,4-триметилхинолин полностью превращается в 5,6,7,8-тетрагидропроизводное. Карбоциклическое кольцо самого хинолина можно также восстановить с использованием катализатора оксида платины в трифторуксусной кислоте [61]. Дальнейшее восстановление натрием в спирте дает *транс*-декагидрохинолин с выходом 90 %. В химическом отношении 1,2,3,4-тетрагидрохинолин ведет себя как вторичный ароматический амин, и его *N*-нитрозопроизводное под действием кислотного катализа перегруппировывается в 6-нитрозо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин {см. схему (63)}.



### 16.4.4.6. Реакции размыкания цикла

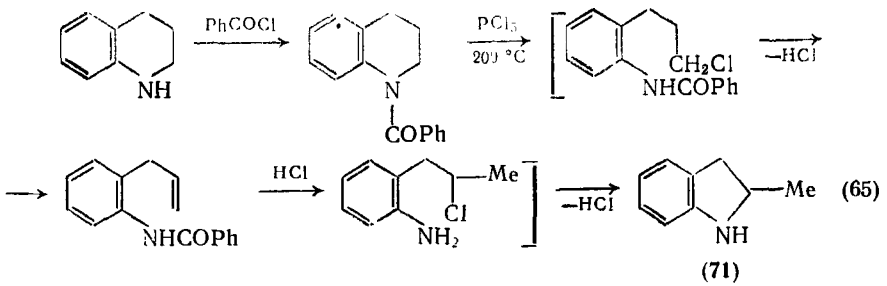
Как описано в разд. 16.4.4.4, при окислении хинолина может размыкаться как гетероциклическое, так и карбоциклическое кольцо. Примером размыкания гетероциклического ядра может служить образование из 1-метилхинолинийгидроксида *о*-аминокоричного альдегида — таутомера основания карбиноламина (см. разд. 16.4.4.1). Размыкание гетероциклического кольца происходит также при исчерпывающем метилировании по Гофману и Эмде, хотя успешное проведение первой стадии реакции Гофмана требует перегонки в вакууме, для отделения 2-аллилдиметиланилина [62] (**70**). В случае реакции Гофмана {схема (64), X = OH} размыкается 2,3-связь, в то время как при реакции Эмде {схема (64), X = Cl} разрывается связь 1,8а между атомом азота и карбоциклическим ядром.




(64)

(а) — вторая стадия исчерпывающего метилирования по Гофману;
(б) — вторая стадия исчерпывающего метилирования по Эмде.

Действием бензоилхлорида и пентаоксида фосфора в условиях реакции Брауна [63] 1,2,3,4-тетрагидрохинолин превращается с сокращением цикла в изомерный 2,3-дигидро-2-метилиндол (71). Предложенная, но, вероятно, несколько упрощенная последовательность стадий реакции приведена на схеме (65).




(65)

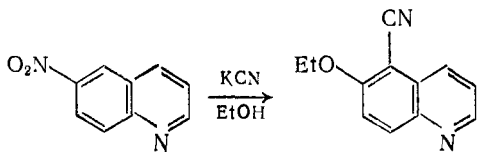
(71)

### 16.4.5. ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА

#### 16.4.5.1. Нитрохинолины

5- и 8-нитрохинолины можно получить прямым нитрованием хинолина, 8-нитрохинолин и 6-нитрохинолин — по реакции Скраупа соответственно из *о*-нитроанилина и *п*-нитроанилина (см. разд. 16.4.2.2). Реакция Скраупа с *м*-нитроанилином [10] дает смесь 5- и 7-нитрохинолинов с преобладанием первого (58 %). Прямое нитрование хинолина в растворе ацетангидрида дает 3-нитрохинолин, правда с низким выходом (≈6 %). Этот изомер можно получить также конденсацией 2-нитромалонодиальдегида с анилином и последующей циклизацией (см. разд. 16.4.2.4). 4-Нитрохинолин легче всего получить нитрованием *N*-оксида хинолина с последующим удалением кислорода действием трихлорида фосфора, как описано в разд. 16.4.5.5. 2-Нитрохинолин получают окислением 2-аминохинолина пероксидом водорода и дымящей серной кислотой.

Реакции самой нитрогруппы в данном ряду типичны для ароматических нитросоединений за исключением того, что при действии нуклеофильных реагентов она легко вытесняется из положений 2, 4, а иногда и из других положений. Нитрогруппа в положении 6 хинолина направляет электрофильные реагенты в положение 8 (*мета*), а нуклеофильные — в положение 5 (*орто*) и, что очень существенно, не направляет во второе *орто*-положение (7). Это иллюстрирует схема (66), где кроме ориентирующего влияния показана и замена самой нитрогруппы.




(66)

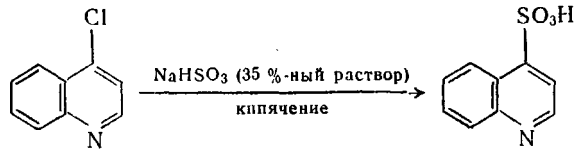
#### 16.4.5.2. Хинолинсульфоновые кислоты

Сульфирование хинолина при 220 °С дает смесь 5-, 6-, 7- и 8-сульфоновых кислот, в которой преобладает последний изомер. При 300 °С основным изомером является 6-сульфоновая кислота;



в этих условиях в нее превращаются другие изомеры. Хинолинсульфоновую-8 кислоту [64] можно получить в чистом виде с выходом 50 % при сульфировании хинолина 35 %-ным олеумом в течение 40 ч при 90 °С с последующей кристаллизацией из воды. Маточный раствор содержит 4- и 7-изомеры. Хинолинсульфоновую-6 кислоту лучше всего получать из сульфаниловой кислоты по реакции Скраупа, а хинолинсульфоновая-5 кислота служит основным продуктом реакции Скраупа с метаниловой кислотой, однако при реакции с ортаниловой кислотой сульфогруппа отщепляется.

Сульфогруппа может быть также введена в молекулу хинолина в положение 2 и 4 нуклеофильным замещением хлора в соответствующих 2- и 4-хлорпроизводных [65] {схема (67)}. С другой




(67)

стороны, в более жестких условиях сульфогруппа в этих положениях может быть сама нуклеофильно замещена. Во всех других отношениях реакции хинолинсульфоновых кислот в основном типичны для ароматических сульфоновых кислот.

#### 16.4.5.3. Галогенпроизводные

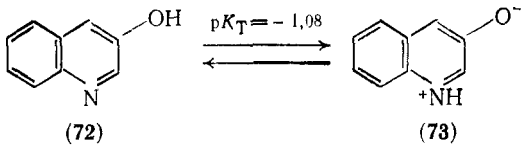
Методы получения 2-, 3-, 5- и 8-бромхинолинов и 3-хлорхинолина прямым замещением описаны в разд. 16.4.4.2. Другие производные, содержащие галоген в карбоциклическом кольце, обычно получают из соответствующих анилинов методами, обсужденными в разд. 16.4.2, или из аминопроизводных хинолина по реакциям Зандмейера или Гаттермана. По-видимому, лучшим методом получения 2- и 4-хлорхинолинов служит действие хлороксида фосфора или его смеси с пентахлоридом фосфора на хинолон-2 или -4, легко получаемые по Кираду-Лимпаху или Кнорру (см. разд. 16.4.2.5), из *о*-аминокоричной кислоты (см. разд. 16.4.2.8) или из цинаманилидов (см. разд. 16.4.2.9). При обработке гидрохлорида *N*-оксида хинолина сульфурилхлоридом или хлороксидом фосфора получают смесь *N*-оксидов 2- и 4-хлорхинолинов, содержащую 62 % 4-хлоризомера.

Хинолины, замещенные галогеном в положение 3 и в карбоциклическом ядре, в основном обладают свойствами, типичными для ароматических галогенпроизводных за исключением того, что они легче вступают в реакции замещения такими нуклеофилами, как $EtO^-$ или $RNH_2$. Галогены в обедненных электронами положениях 2 и 4 замещаются еще легче, как показано выше на примере получения хинолинсульфоновой-4 кислоты {см. схему (67)}. Как правило, для замещения галогена в 2- и 4-галогенхинолинах

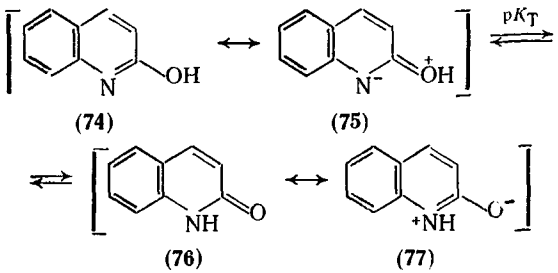
достаточна температура 50—100 °С, в то время как нуклеофильное замещение галогена в других положениях требует температуры 150—200 °С.

### 16.4.5.4. Гидроксихинолины (хинолинолы и хинолоны)

Гидроксихинолины могут быть разделены на две основные группы. К первой группе относятся гидроксихинолины (хинолинолы), с НО-группой в карбоциклическом ядре и в положении 3 гетероциклического ядра, которые проявляют характерные фенольные свойства. Ко второй группе относятся хинолоны, замещенные по положениям 2 и 4, которые несмотря на свое название, обладают амидными свойствами. Однако во всех случаях может идти таутомеризация между *O*-протонированной и *N*-протонированной формами [66а]. Хинолинолы образуют равновесные смеси гидроксиформы (**72**) и *N*-протонированной цвитерионной формы (**73**), как это показано на примере 3-гидроксихинолина {схема (68)}. Для указанного случая $pK_T$ равно 1,08, т. е. равновесие устанавливается примерно при десятикратном преобладании гидроксиформы [67]. Однако 2- и 4-изомеры, как и пиридоны, почти целиком существуют в *N*-протонированной форме, стабилизованной мезомерией гибридных структур (**76**) ⟷ (**77**), как показано на схеме (69) для хинолона-2 («карбостирила»).




(72) (73) (68)




(74) (75) (76) (77) (69)

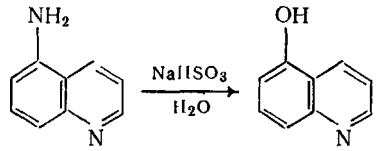
*N*-Протонированные таутомеры (хинолоны) имеют то преимущество перед *O*-протонированными таутомерами (**75**), что их диполярная каноническая структура (**77**) несет отрицательный заряд на более электроотрицательном элементе — кислороде. По-видимому, структура (**77**) одна лучше всего соответствует хинолону-2. В этом случае $pK_T = 3{,}88$, что указывает [67] на преобладание *N*-протонированной формы в соотношении 7500 : 1. Аналогичная ситуация имеет место и для хинолона-4 ($pK_T = 4{,}19$), который в силу винилогии сохраняет амидные свойства [67].



Само собой разумеется, что в случае 3-гидроксихинолина, а также 6- и 8-изомеров мезомерная стабилизация двух таутомерных форм невозможна, так как структуры, аналогичные (**75**) и (**76**), не могут возникать.

Эти выводы, основанные на измерениях значений $pK_T$, хорошо согласуются с другими физическими свойствами [66а], в частности с сопоставлением УФ- и ИК-спектров самих гидроксисоединений и их *O*- и *N*-метиловых эфиров. Однако сообщалось, что хинолон-4-карбоновая-3 кислота существует преимущественно в гидроксиформе. Химические доказательства строения этих соединений многократно обсуждались, включая их реакционную способность в отношении особенно таких реагентов, как хлорид железа или диазометан, а также изучалось строение образующихся продуктов реакции с целью установления, например, протекает ли алкилирование по атому кислорода или азота. Однако, как отмечалось [66б], в случае таутомерных систем подобные доказательства обычно ненадежны и часто вообще непригодны.

Хинолоны-2 и -4 обычно можно получать непосредственно из о-аминокоричных кислот, циннаманилидов, по реакциям Конрада-Лимпаха или Кнорра, как уже отмечалось в разд. 16.4.2. Хинолон-2 можно также получать непосредственным гидроксилированием хинолина при нагревании с гидроксидом калия или действием гипохлоритов (см. разд. 16.4.4.2). Обычно хинолинолы-6 и -7 получают реакцией Скраупа из соответствующих аминофенолов или анизидинов. В последнем случае образующиеся метиловые эфиры могут быть гидролизованы бромидом водорода. Однако 7-изомер, исходя из *мета*-замещенных анилинов, образуется лишь как минорный продукт. Хинолинолы-3, -5 и -8 могут быть получены диазотированием соответствующих аминохинолинов; в случае 6-изомера наилучший выход достигнут при использовании обратной реакции Бухерера [68] {схема (70)}.



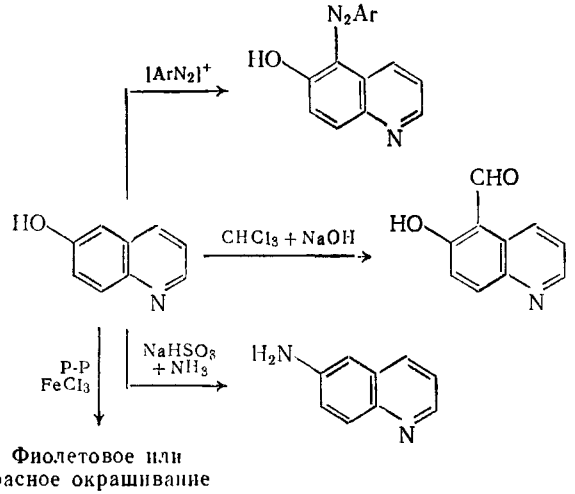

(70)

8-Гидроксихинолин можно получить также щелочным плавлением хинолинсульфоновой-8 кислоты.

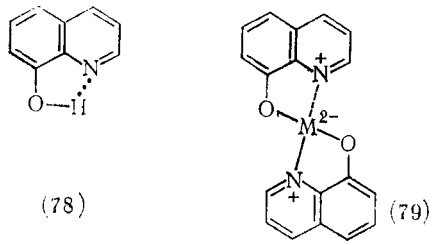
Как подчеркивается наименованием «ароматические» хинолинолы, 3-, 5-, 6-, 7- и 8-изомеры обладают типичными фенольными свойствами: они дают фиолетовое или красное окрашивание со свежеприготовленным раствором хлорида железа, сочетаются с катионами диазония, участвуют в реакциях Раймера-Тимана и Бухерера, их ацетаты при действии хлорида алюминия обычно претерпевают перегруппировку Фриса с образованием ацетилпроизводных. Как следствие «фиксации связей», хинолинолы-6 и -7 ведут себя подобно β-нафтолу, сочетаясь с катионами

диазония в положения 5 и 8 соответственно. В эти же положения ориентированы и продукты реакции Раймера-Тимана. Для случая 6-гидроксихинолина все перечисленные выше реакции приведены на схеме (71).

8-Гидроксихинолин (или «оксин») в силу образования водородной связи с атомом азота показывает в ИК-спектре широкую полосу валентного колебания при 3412 $см^{-1}$ [см. (78)]. В силу близости гидроксильной группы к атому азота гетероциклического кольца это соединение образует нерастворимые хелатные соединения с различными ионами металлов, в том числе с $Cu^{2+}$, $Bi^{3+}$, $Mn^{2+}$, $Fe^{3+}$, $Al^{3+}$ и $Ni^{2+}$. Эти соединения могут быть использованы для анализа металлов как весовым методом, так и (в некоторых случаях) объемным методом путем бромирования комплекса «оксина» с металлом избытком брома (до 5,7-дибромпроизводного) с обратным титрованием избытка брома. Водород гидроксильной группы замещается, а металл связывается как с кислородом, так и с азотом. Таким образом, четырех-ковалентно связанные комплексы металлов требуют по две молекулы «оксина» на каждый атом металла [см. (79)], а шести-ковалентно




(71)



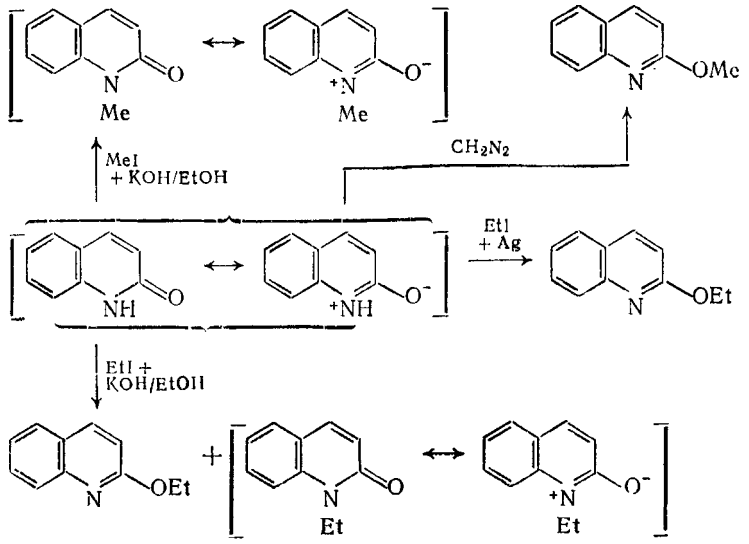

(78) (79)

связанные комплексы требуют три молекулы «оксина». Применение производных 8-гидроксихинолина как веществ, обладающих



бактерицидными и фунгицидными свойствами, обсуждается в разд. 16.4.6.1.

Фенольные свойства хинолонов-2 и -4 выражены слабо, хотя с раствором хлорида железа они и дают красное окрашивание. Сообщалось даже, что 4-изомер при реакции Раймера-Тимана дает 3-альдегид, правда с низким выходом. 2- и 4-алкокси- (эфирные) и ацилокси-производные (сложноэфирные) дезалкилируются и гидролизуются легче, чем соответствующие замещенные по другим положениям хинолинового цикла.



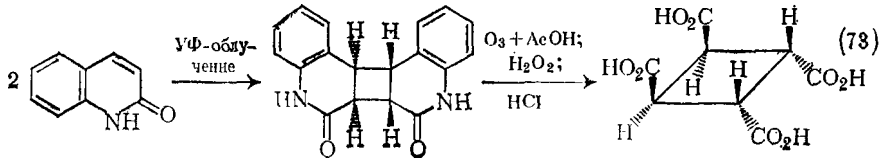

(72)

Хинолон-2, называемый также карбостирилом, гидрируется до 1,2-дигидропроизводного легче, чем сам хинолин. Влияние заместителя проявляется также в потере реакционной способности 4-метильной группы в 4-метилхинолоне-2 и в образовании 6-нитрохинолона-2 при нитровании, т. е. при электрофильной атаке в *пара*-положение к амидной группе. Легкость превращения хинолонов-2 и -4 в хлориды при действии хлороксида фосфора и пентахлорида фосфора, что невозможно для хинолинолов, обсуждалась выше в разд. 16.4.5.3.

Алкилирование хинолонов-2 и -4 может протекать как по атому кислорода, так и по атому азота, или в зависимости от условий реакции и объема алкильной группы по обоим атомам сразу. Представляется, что природа образующегося продукта зависит больше от молекулярности протекающей реакции ($S_N1$ или $S_N2$), чем от строения субстрата. Основные реакции хинолона-2 суммированы на схеме (72).

Даже в растворе хинолоны-2 и -4 могут образовывать димеры за счет π-водородного связывания [69]. Подтверждением этого служит [70] наблюдающаяся экранизация протонов NH замести-

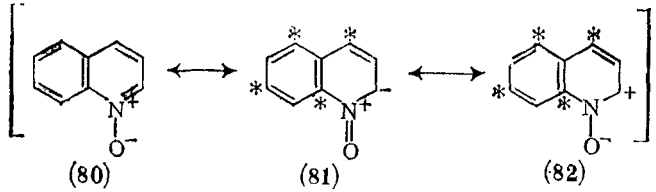
телем в положении 8 (и в меньшей степени заместителем в положении 5), что проявляется в заметном смещении в сторону сильных полей сигналов протонов NH в спектрах ЯМР (примерно на 2,5 для хинолона-2 и на 1,4 млн$^{-1}$ для хинолона-4). При наличии заместителя в положении 8 наблюдается также усиление валентных колебаний в области 3000 см$^{-1}$ в ИК-спектрах хинолонов. Эти наблюдения служат удобным методом обнаружения присутствия в хинолонах заместителя в положении 8. Дальнейшие подтверждения подобной природы хинолонов получены с помощью спектров $^{13}$C-ЯМР. Так, атом С-8 может быть распознан по характерному положению его сигнала в более сильном поле, нежели сигналы других атомов углерода [71а], а углерод группы $NCH_3$, если присутствует заместитель при С-8, резонирует в более слабом поле на 7 млн$^{-1}$. Фотолиз хинолона-2 в спиртовом растворе дает димер, которому на основании данных УФ-, ИК- и ЯМР-спектров, а также окислительного расщепления до *цис-транс-цис*-циклобутантетракарбоновой кислоты, приписано строение димера типа «голова к голове» {по двойным связям 3,4, схема (73)} [74б].



(73)

### 16.4.5.5. Хинолин-*N*-оксид

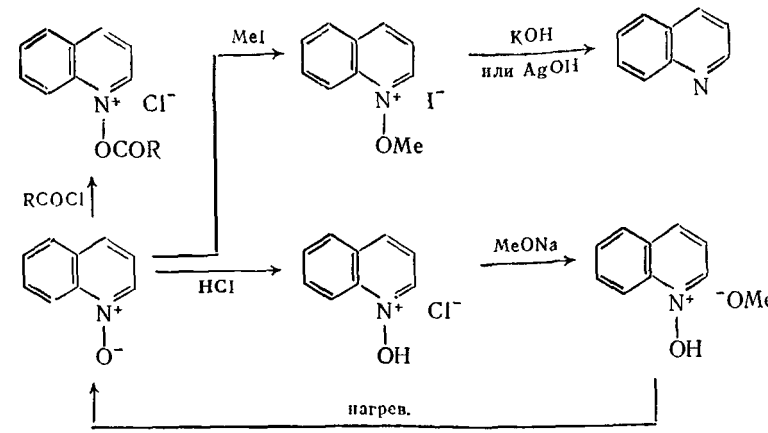
Окисление хинолина перуксусной кислотой приводит к важному производному — *N*-оксиду хинолина [72]. Как и *N*-оксид пиридина, он интересен в силу возможности прохождения различных реакций замещения, в частности по положению 4, что связано со способностью атома кислорода проявлять себя либо как донор, либо как акцептор электрона, как показано на формулах (80)—(82), где звездочкой отмечены различные места локализации формального заряда в цикле. Если протонирование идет


(80) (81) (82)

по кислороду, то с алкил- или ацилгалогенидами образуются четвертичные соли {схема (74)}.

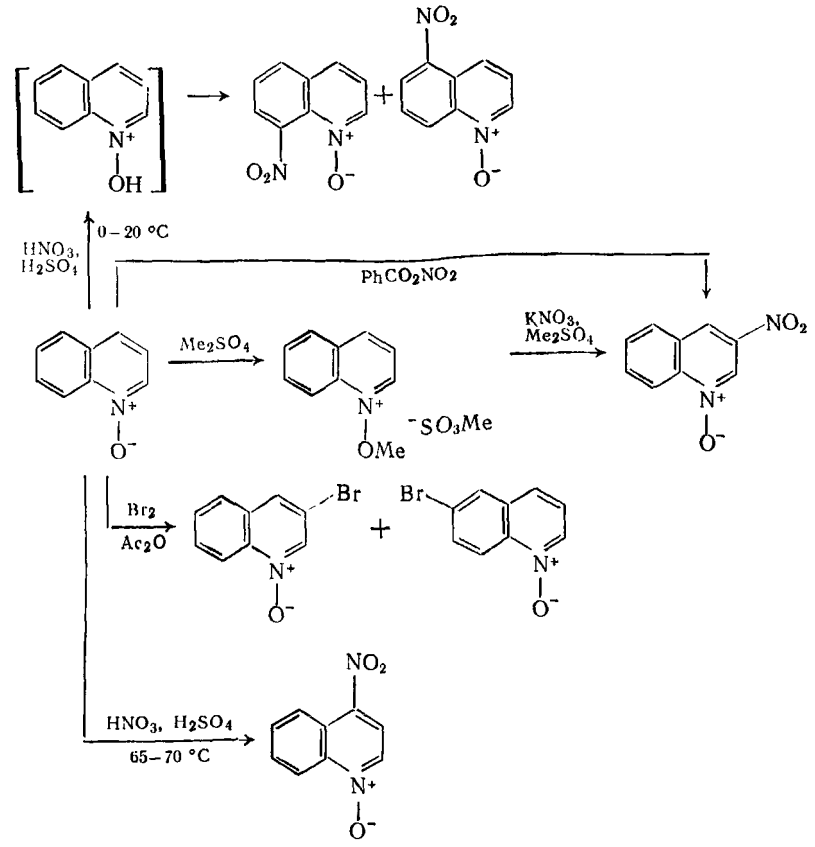
Как и для самого хинолина, электрофильное замещение в *N*-оксиде может идти либо по карбоциклическому ядру (обычно





(74)

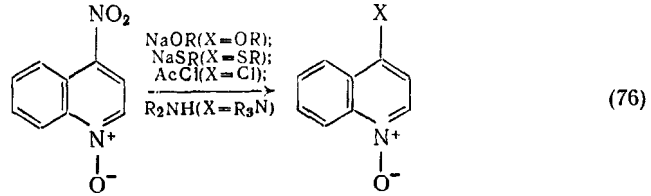
в положения 8 и 5), либо по гетероциклическому ядру в положение 4. Первое происходит в результате атаки на катион, послед-



(75)

нее — в результате атаки на свободное основание. Особенно интересно нитрование [73]: при низкой температуре (20 °С) основным продуктом служит *N*-оксид 8-нитрохинолина с примесью 5-нитроизомера, в то время как при 65—70 °С с хорошим выходом образуется *N*-оксид 4-нитрохинолина. Нитрование бензоилнитратом или действием нитратов металлов в диметилсульфоксиде на метосульфат 1-метоксихинолиния дает в результате нуклеофильной атаки *N*-оксид 3-нитрохинолина. Как и с самим хинолином, бромирование *N*-оксида хинолина в ацетангидриде приводит по сходному механизму присоединения-элиминирования {см. разд. 16.4.4.2, схема (40)} к смеси *N*-оксидов 3- и 6-бромхинолинов. Эти реакции замещения суммированы на схеме (75).

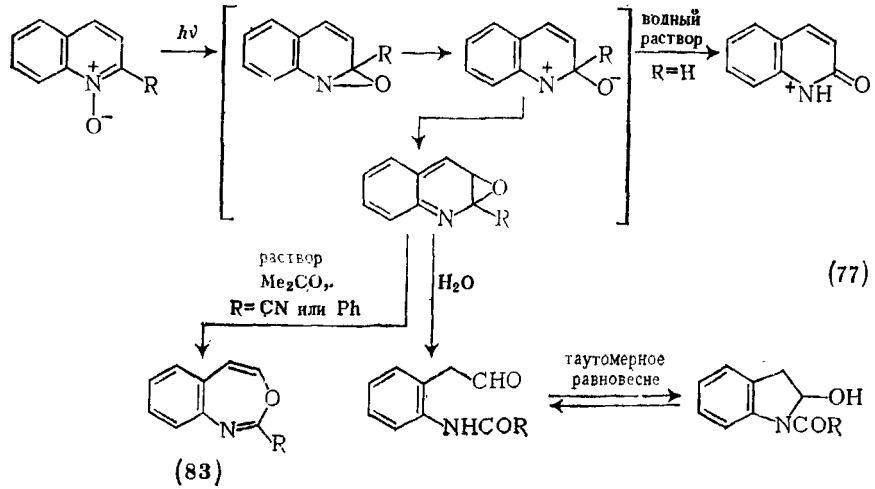
Как и в случае *N*-оксида 4-нитропиридина, получаемого в сходных условиях, *N*-оксид 4-нитрохинолина при нуклеофильной атаке легко замещает нитрогруппу, давая различные 4-замещенные *N*-оксиды хинолина {схема (76)}. Обычно они легко могут быть




(76)

превращены в соответствующие производные хинолина удалением кислорода под действием трихлорида фосфора, трибромида фосфора или гидрированием водородом над платиной или никелем Ренея. Обычно заместители при этом не затрагиваются.

Фотолиз *N*-оксида хинолина в растворителе, содержащем воду, дает в качестве основного продукта хинолон-2 [74а]. Из




(77)

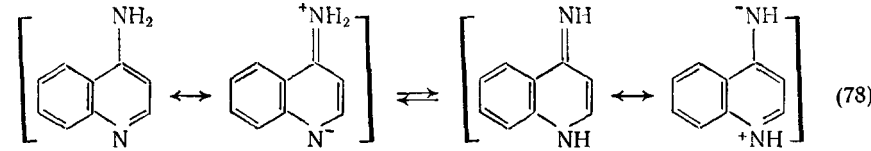
(83)



*N*-оксидов 2-циано- и 2-фенилхинолинов в растворе ацетона и в отсутствие воды образуется устойчивый бензо[*f*]оксазепин (83); в других случаях при добавлении воды возникают 1-ацилпроизводные индола, что подтверждает механизм с образованием промежуточного оксазиридина {схема (77)}.

### 16.4.5.6. Аминохинолины

Возможности таутомеризации аминохинолинов [66в] сходны с таковыми для гидроксихинолинов и хинолонов, однако в данном случае равновесие между амино- и иминоформами значительно смещено в сторону аминоструктур, даже в случае 2- и 4-аминохинолинов. Для 4-аминохинолина равновесие {схема (78)} характеризуется $pK_T = -3{,}2$ [75] в пользу аминоструктуры по сравнению со значениями $pK_T = -5{,}3$ и $-3{,}3$ для 2- и 4-аминопиридинов.



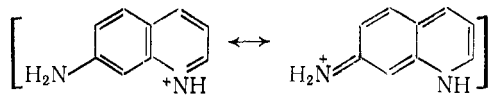

(78)

(84) (85) (86) (87)

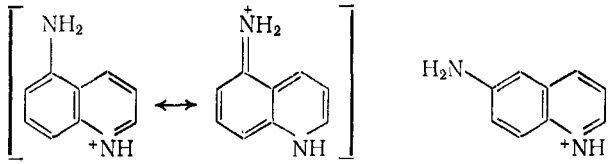
Противоположность сдвига равновесия по сравнению с соответствующими хинолонами обусловлена тем, что имино-диполярная форма (87) не имеет преимуществ перед амино-диполярной (85) в силу электроотрицательности атомов и общей ароматичности структуры аминоформы (84) с ароматическим гетероциклическим кольцом, обладающей меньшей энергией, чем структура (87) с хинолиниевым кольцом. Изучение УФ- и ИК-спектров аминохинолинов и их солей [66в] подтвердило приведенные выше выводы, основанные на измерениях значений $pK_T$. Таким образом, были исправлены прежние ошибочные и противоречивые представления, базировавшиеся в основном на химических данных.

Хотя все аминохинолины являются истинными аминосоединениями, 2- и 4-изомеры обладают некоторыми свойствами, отличающими их как от 3-изомера, так и от других изомеров, содержащих аминогруппу в карбоциклическом кольце, свойства которых аналогичны свойствам анилина и нафтиламинов. Все аминохинолины предпочтительно протонируются по азоту цикла, что проявляется в батохромном смещении полосы поглощения в УФ-спектре в кислом растворе, и имеют следующие значения $pK_a$ ($pK_a$ самого хинолина 4,94): 2-$NH_2$ 7,34; 3-$NH_2$ 4,95; 4-$NH_2$ 9,17; 5-$NH_2$ 5,51; 6-$NH_2$ 5,62; 7-$NH_2$ 6,65; 8-$NH_2$ 3,93. Наибольшей основностью обладают 2- и 4-аминохинолины, так как только их катионы способны к резонансной стабилизации и сохраняют бензоидную структуру карбоциклического ядра [например, протонированные

формы (84) и (85)]. Напомним, что 5- и 7-аминохинолиниевые катионы также оба стабилизованы резонансом, и 7-изомер — более сильное основание, так как *п*-хиноидная структура карбоциклического ядра (89) предпочтительнее, чем *о*-хиноидная структура (91) 5-аминохинолиниевого катиона. Последний изомер даже менее основен, чем 6-аминохинолин, катион которого (92) не стабилизован резонансом. Это, вероятно, является примером влияния на положение 5 соседнего положения 4; подобное влияние известно как «пери-эффект».



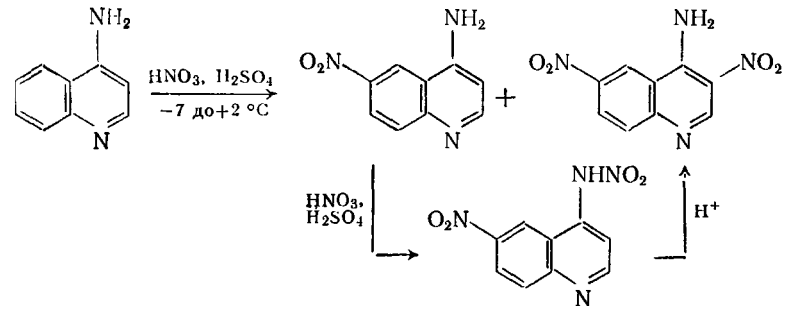
(88) (89)



(90) (91) (92)

Хинолины с аминогруппой в положении 2 обычно получают из соответствующих исходных хинолинов прямым аминированием по реакции Чичибабина [48] (см. разд. 16.4.4.2). 3-Аминохинолин можно получить из 3-бромпроизводного нагреванием с аммиаком и солью меди в запаянной трубке или восстановлением 3-нитропроизводного. 4-Аминохинолин лучше всего получать нуклеофильным замещением галогена в 4-хлорхинолине (как в случае 3-бромхинолина) или нагреванием в запаянной трубке с комплексом хлорида цинка с аммиаком. Сообщалось, что последний метод дает лучший выход. Если доступны амиды соответствующих кислот, они могут быть превращены в амины по реакциям Гофмана или Курциуса. Этим методом были получены как 2-, так и 4-аминохинолины. Остальные аминохинолины, содержащие аминогруппу в карбоциклическом ядре, обычно получают восстановлением соответствующих нитросоединений. В качестве восстановителей применяют хлорид олова и HCl (иногда сопровождается хлорированием), железо и уксусную кислоту, железо и раствор хлорида бария, а также каталитическое гидрирование. Если доступно соответствующее гидроксисоединение, то можно воспользоваться реакцией Бухерера: действие бисульфита натрия и аммиака.

За исключением 2- и 4-аминохинолинов остальные изомеры можно считать «ароматическими» в том смысле, что их поведение аналогично поведению аминонафталинов. Они образуют устойчивые соли диазония, и диазогруппа нормальным образом может быть замещена по реакциям Зандмейера, Гаттермана и Бальца-Шимана. Обычно реакция Гаттермана протекает успешнее реакции Зандмейера, которая, например, не позволяет получить 8-цианохинолин. Соли диазония можно восстановить до гидразинов, с которыми можно успешно провести некоторые реакции сочетания с другими солями диазония. Аминохинолины можно применять в реакциях Скраупа и Дёбнера-Миллера, что приводит к образованию фенантролинов, причем 6-аминохинолин претерпевает циклизацию только по положению 5. С другой стороны, 2- и 4-аминохинолины, особенно последний, нелегко диазотируются, а первый при действии щелочей превращается в хинолон-2. При нитровании основными продуктами служат нитрамины наряду с некоторым количеством продуктов нитрования в цикл [76]. Нитрамины претерпевают обычную, катализируемую кислотами перегруппировку, превращаясь в соединения, содержащие нитрогруппу в цикле {схема (79)}.

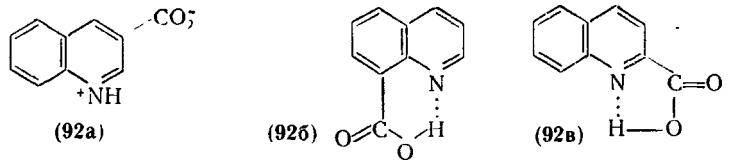


(79)

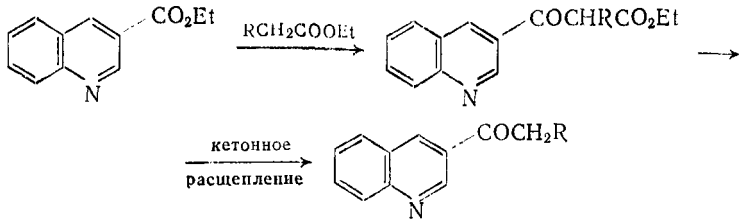
### 16.4.5.7. Хинолинкарбоновые кислоты

Хинолинкарбоновые кислоты и их простые производные (сложные эфиры, амиды, ацилхлориды и нитрилы) ведут себя так же, как их гомоциклические ароматические аналоги. Хинолинкарбоновая-2 и -карбоновая-4 кислоты (называемые соответственно хинальдиновой и цинхониновой кислотами), содержащие карбоксильную группу у обедненных электронами атомов углерода, обладают слегка видоизмененными свойствами. Аналогично, свойства карбоновых-2 и -8 кислот обусловлены близостью к карбоксильной группе гетероциклического атома азота (см. ниже). Сами по себе кислоты существуют в форме цвиттерионов [например, (92а)]; они за исключением 8-изомера немного сильнее, чем бензойная кислота ($pK_a$ 5,27), как это видно из следующих значений $pK_a$ (в 50 %-ном метаноле [77]): 2-$CO_2H$ 4,96; 3-$CO_2H$ 4,62; 4-$CO_2H$ 4,53; 5-$CO_2H$ 4,81; 6-$CO_2H$ 4,98; 7-$CO_2H$ 4,97; 8-$CO_2H$ 7,20. Значения $pK_a$ у 2- и 8-изомеров выше в силу образования водородных связей с атомом азота [см. (92б) и (92в)].

Эфиры всех хинолинкарбоновых кислот способны участвовать в сложноэфирной конденсации Кляйзена с замещенными эфирами уксусной кислоты ($RCH_2CO_2Et$), образуя β-кетоэфиры, которые при гидролизе в мягких условиях дают хинолилалкилкетоны {схема




(80)}. Этот метод получения хинолилкетонов особенно важен, поскольку хинолин при отсутствии активирующих группировок не вступает в реакцию ацилирования по Фриделю-Крафтсу.



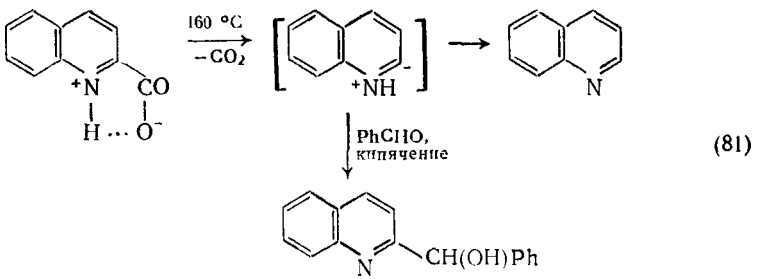

Хинолинкарбоновую-2 кислоту можно получить окислением продукта конденсации 2-метилхинолина с альдегидами. Так, 2-стирилхинолин, образующийся при конденсации 2-метилхинолина с бензальдегидом, можно окислить хромовой кислотой или перманганатом калия. С другой стороны, хинолинкарбоновую-2 кислоту можно получить окислением азотной кислотой моно-, ди- и триметилольных производных, синтезируемых конденсацией 2-метилхинолина с формальдегидом. Окисление подобных продуктов конденсации дает более высокие выходы кислоты, нежели непосредственное окисление хинальдина. Кроме того, хинолинкарбоновую-2 кислоту можно получить непосредственно из соединений Рейссерта обработкой концентрированной HCl или из нитрилов действием пентахлорида фосфора {см. схему (33), разд. 16.4.4.1}. Другой успешный метод состоит в гидролизе 2-трихлор- или 2-трибромметилхинолинов действием 10 %-ной серной кислотой. Можно использовать и прямые синтетические методы, такие как реакции Фридлендера и родственные ей. Хинолинкарбоновую-3 кислоту можно получить окислением 3-метил- или 3-этилхинолинов или гидролизом нитрила (в свою очередь, получаемого из 3-бромхинолина и безводного CuCN) действием водно-спиртового NaOH. Другой метод заключается в карбоксилировании (действием $CO_2$) 3-хинолиллития, получаемого из 3-бромхинолина и бутиллития. Хинолинкарбоновую-4 кислоту можно получить окислением 4-метилхинолина (лепидина) или, что лучше, конденсацией его с альдегидами и последующим окислением, как описано для хинолинкарбоновой-2 кислоты. Другой метод состоит в гидролизе 4-цианохинолина, получаемого прямым присоединением цианида к катиону хинолиния с последующим окислением {см. разд. 16.4.4.1, схему (32)}. Для получения замещенных цинхониновых кислот можно



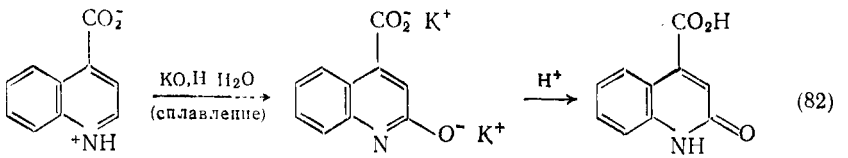
применять прямой синтез Пфитцингера, исходя из легкодоступного изатина и кетометиленовых соединений.

Хинолинкарбоновые кислоты, содержащие карбоксильную группу в карбоциклическом ядре, могут быть получены стандартными методами [78]. Использовано непосредственное окисление соответствующих метилхинолинов или с предварительным окислением диоксидом селена до альдегидов [77]. Легко гидролизуются до кислот 5- и 8-цианохинолины, получаемые по Зандмейеру из соответствующих аминохинолинов, равно как и 6-, 8-цианохинолины, получаемые сплавлением соответствующих сульфоновых кислот с цианидом калия. Хинолинкарбоновую-5 кислоту можно получить непосредственно по реакции Скраупа с хорошим выходом, исходя из *м*-аминобензойной кислоты; 7-изомер, если и образуется, не удается выделить) [77]. Аналогично, из *о*-аминобензойной кислоты получают хинолинкарбоновую-8 кислоту. Однако 6-изомер, исходя из *п*-аминобензойной кислоты, получают с низким выходом.

Если карбоксильная группа находится в гетероциклическом ядре, то протекает декарбоксилирование, особенно легко в случае 2-изомера (хинальдиновой кислоты). При ее нагревании до 160 °C декарбоксилирование до хинолина идет через промежуточный илид, который удается уловить, если реакцию проводить в присутствии карбонильного соединения {схема (81)}.



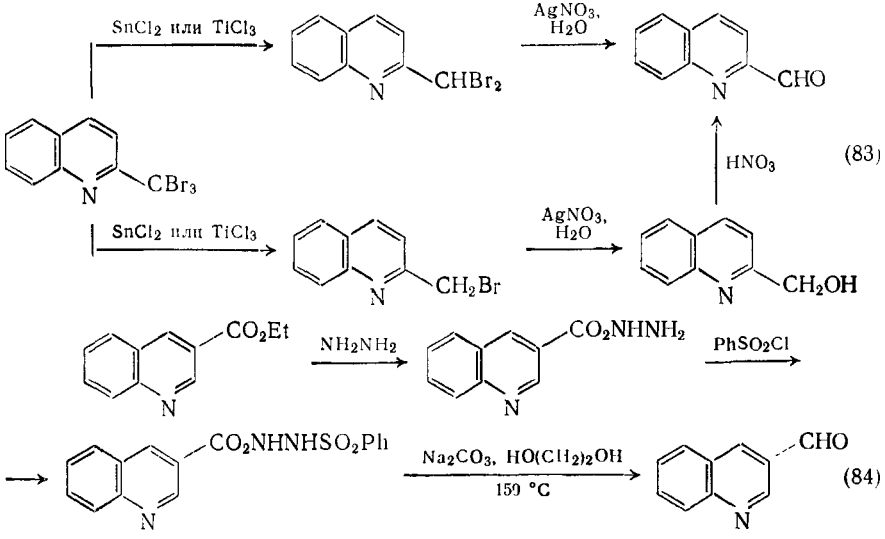

Хинолинкарбоновая-4 кислота не декарбоксилируется при сплавлении с водным KOH, а превращается в хинолонкарбоновую-4 кислоту {схема (82)}, однако декарбоксилирование идет при на-



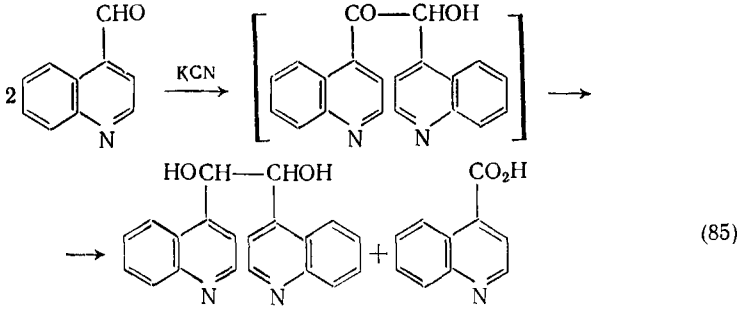

гревании с медным порошком. Другие замещенные цинхониновые кислоты декарбоксилируются при их нагревании до температуры плавления [25] {см. синтез Пфитцингера, разд. 16.4.2.7, схему (17)}.

### 16.4.5.8. Хинолинкарбоксальдегиды

Известны все семь возможных хинолинкарбоксальдегидов, и обычным путем их получения служит окисление соответствующих метилхинолинов диоксидом селена [52—54] {см. схемы (58), (59), разд. 16.4.4.3}. Многие известные методы синтеза ароматических и других классов альдегидов, такие как синтезы Гаттермана, Гаттермана-Коха, а также восстановление по Розенмунду, не дают хороших выходов хинолинкарбоксальдегидов. Однако ряд других методов дает хорошие результаты, например реакция Раймера-Тимана с хинолинолами {см. схему (71), разд. 16.4.5.4}, гидролиз моно- и дибромметилхинолинов, получаемых восстановлением трибромметилхинолинов {схема (83)} и метод МакФейдиена-Стивенса [80], включающий стадию гидролиза бензолсульфонилгидразида хинолинкарбоновой кислоты {схема (84)}.




За исключением очень немногих случаев хинолинкарбоксальдегиды, можно считать, обладают типичными свойствами ароматических альдегидов. Например, они участвуют в реакциях Перкина, Канниццаро, в конденсациях Кневенагеля с соединениями, содержащими активную метиленовую группу. Они могут быть восстановлены по Кижнеру, дают с аминами шиффовы основания и нормально взаимодействуют с реактивами Гриньяра, образуя карбинолы. Окисление пероксидом водорода дает с хорошими выходами соответствующие кислоты. Однако хинолинкарбоксальдегиды-2 и -4 не подвергаются нормальной бензоиновой конденсации при действии цианида калия. 4-Изомер, по-видимому, дает нормальный ацилоин, который далее восстанавливается другой молекулой хинолинкарбоксальдегида-4, как в перекрестной реакции Канниццаро {схема (85)}. При действии цианида калия на хинолинкарбоксальдегид-2 получены различные продукты [81].

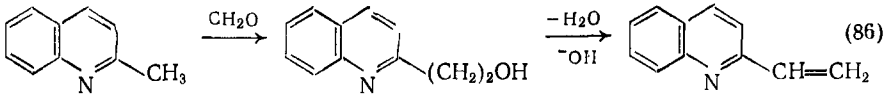



### 16.4.5.9. Хинолилкетоны

Эти соединения, ацил- или ароилхинолины, не отличаются по свойствам от обычных кетонов. Однако учитывая, что в отсутствии активирующих групп хинолины не вступают в реакцию Фриделя-Крафтса (см. разд. 16.4.4.2), для получения хинолилкетонов требуются альтернативные методы. Одним из таких наиболее удобных методов является кетонное расщепление β-кетоэфиров, получаемых конденсацией Кляйзена {см. схему (80)}. Поскольку галогенпроизводные хинолина не легко образуют реагенты Гриньяра, сложные эфиры хинолинкарбоновых кислот или нитрилы обычно могут быть превращены в кетоны действием реагентов Гриньяра, полученных из алкил- или арилгалогенидов. Реакцию Фриделя-Крафтса также можно использовать для получения хинолиларилкетонов, но только если исходить из ацилхлоридов хинолилкарбоновых кислот. Ряд ацетатов хинолинолов подвергается перегруппировке Фриса с образованием гидроксихинолилметилкетонов. В положения 2 и 4 хинолина ацильные группы могут быть введены непосредственно гомолитическими методами [49] {см. схему (50), разд. 16.4.4.2}.

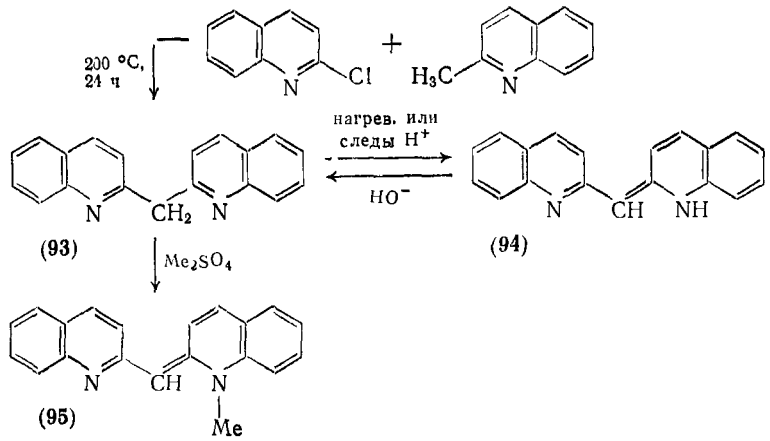
### 16.4.5.10. 2-Винилхинолин и ди(хинолил-2)метан

2-Винилхинолин можно получить дегидратацией 2-(2-гидроксиэтил)хинолина [81], первичного продукта конденсации 2-метилхинолина с формальдегидом при нагревании (24 ч) в водно-спиртовой среде. Дегидратация осуществляется нагреванием в вакууме с гидроксидом натрия в среде фенил-β-нафтиламина {схема (86)}.




В отсутствие ингибиторов радикалов (например, гидрохинона) 2-винилхинолин полимеризуется даже быстрее стирола. Он применяется в производстве полимеров и сополимеров.

Ди(хинолил-2)метан [вместе с некоторым количеством три(хинолил-2)метана] получается при нагревании 2-хлорхинолина с 2-метилхинолином, предпочтительно в запаянной трубке [82] при 200 °С в течение 24 ч. Дихинолилметан может быть отделен от смолообразных побочных продуктов в виде пикрата, из которого свободное основание получается действием гидроксида натрия. На холоду раствор дихинолилметана в органических растворителях бесцветен, но при нагревании раствор краснеет, равно как и при плавлении твердого вещества. Это окрашивание обусловлено изомеризацией бесцветной формы (**93**) в красную форму (**94**), структура которой близка к структуре цианиновых красителей (см. разд. 16.4.6.2). При действии 1 моль диметилсульфата образуется монометильное производное (**95**), не способное к таутомеризации и выделяющееся в виде интенсивно-красных кристаллов с металлическим блеском {схема (87)}.

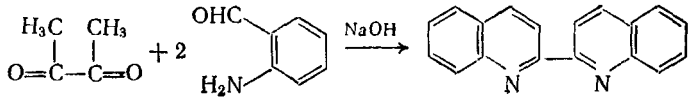



(87)

### 16.4.5.11. Бихинолилы

Большое число из 28 возможных [83] бихинолилов было получено или реакциями замыкания циклов (синтезы Скраупа или Фридлендера), или пиролитическими методами, при которых структуры получаемых соединений менее достоверны, но подтверждены другими доказательствами. Интересны следующие примеры.

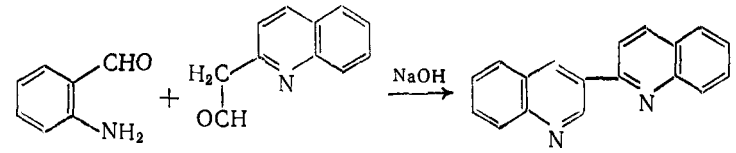
2,2′-Бихинолил получается с выходом 15 % при нагревании хинолина с никелем на глиноземе при 325 °С. Его структура подтверждена встречным синтезом, исходя из *о*-аминобензальдегида и диацетила {схема (88)}. 2,3′-Бихинолил получен с выходом 30—40 % при нагревании хинолина с натрием. Его строение подтверждено рядом независимых исследований, включая синтез по




(88)

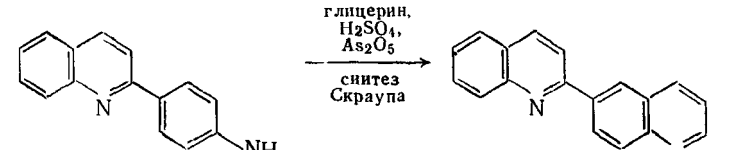


Фридлендеру, исходя из *о*-аминобензальдегида и 2-хинолилацетальдегида {схема (89)}. Эта реакция отличается от аналогичной для пиридина, когда в сходных условиях получаются 2,2′- и 4,4′-бипиридилы. 5,5′- и 7,7′-Бихинолилы получены восстановле-

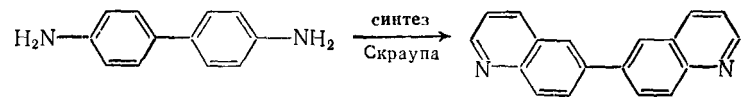



(89)

нием соответствующих бромпроизводных гидразином и палладием на карбонате кальция. Реакция Скраупа с соответствующим аминофенилхинолином или двойная реакция Скраупа с диаминобифенилом были применены для получения следующих бихинолилов; 2,6′- (из 2-*п*-аминофенилхинолина), 4,6′- (из 4-*п*-аминофенилхинолина) и смесей 2,5′- + 2,7′- (из 2-*м*-аминофенилхинолина), 4,5′- +4,7′- (из 4-*м*-аминофенилхинолина), 6,6′- (из бензидина), 6,8′- (из 2,4-диаминобифенила) и 8,8′- (из 2,2′-диаминобифенила), как это показано на примерах образования 2,6′-бихинолила {схема (90)} и 6,6′-бихинолила {схема (91)}.




(90)




(91)

## 16.4.6. ПРИРОДНЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА

### 16.4.6.1. 8-Гидроксихинолины и стирилхинолины

Производные 8-гидроксихинолина обладают бактерицидными и фунгицидными свойствами, а их галогенированные производные, например 8-гидрокси-7-иод-5-хлорхинолин, — «виоформ», являются амебоцидами. Показано, что бактерицидные свойства связаны с присутствием хелатного комплекса с железом [84]. Производные меди(II) обладают противоплесневой активностью.

Стирилхинолины (полученные конденсацией бензальдегидов с 2- или 4-метилхинолинами или их четвертичными иодидами), в частности *п*-диметиламиностирилхинолины и их четвертичные иодиды {**63**, см. схему (52), разд. 16.4.4.3}, явились объектами интенсивного исследования в качестве потенциальных противоопухолевых средств для лечения лейкемии, а также в отношении их бактерицидных и фунгицидных свойств. Четвертичные соли

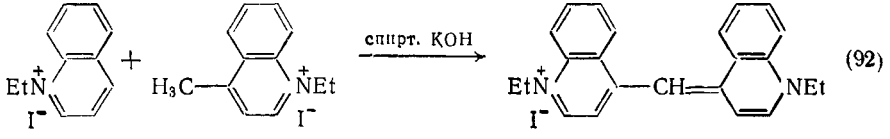
типа (99), структурно родственные цианиновым красителям (см. ниже), применены также в качестве сенсибилизаторов для кинофотопленок и как компонент эмульсии для печати на бумаге.

### 16.4.6.2. Цианиновые красители и хинолиновый желтый

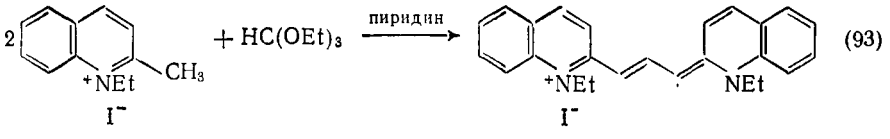
Цианины являются важной группой красителей, применяемых для повышения свето- и цветочувствительности фотографических эмульсий. Вопросам их химии и применения посвящены обзоры Хамера [85, 86].

В силу их недостаточной прочности к воздействию света они не применяются в промышленности для крашения тканей, однако обладают редкой для органических соединений способностью поглощать свет в видимой и инфракрасной областях и трансформировать энергию в фотографической эмульсии в виде «латентного изображения» в активированных кристаллах галогенидов серебра. Таким образом, нормальная светочувствительность бромсеребряной эмульсии к ультрафиолетовой и синей областям спектра ($\lambda$ 350—530 нм) может быть распространена на зеленую, красную и ближнюю инфракрасную области (вплоть до $\lambda$ 900—1000 нм). С помощью комбинации различных красителей этого типа сенсибилизация может быть сбалансирована по всему видимому спектру, в результате чего получается «панхроматическая» эмульсия. Цианиновые красители с разным диапазоном сенсибилизации применяются и для производства различных специальных технических пленок и бумаг.

Например, цианиновый краситель (**96**), сенсибилизирующий к зеленой области спектра, получают конденсацией эквимольных количеств четвертичных производных хинолина и 4-метилхинолина, катализируемой основаниями {схема (92)}. Аналогично, краситель пинацианол (**96а**), сенсибилизирующий к красной области, получают из 2 моль четвертичного 2-метилхинолина и 1 моль этилортоформиата {схемы (92), (93)}.




(**96**) цианин

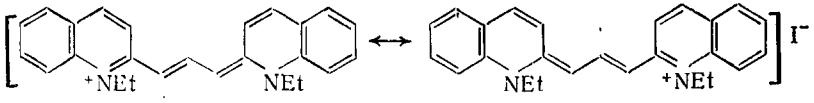



(**96а**) пинацианол

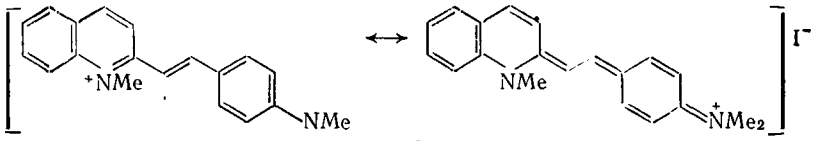
Цианин и пинацианол относятся к группам моно- и триметинцианинов соответственно, что указывает на число метиновых



(—CH=) групп, связывающих гетероциклические ядра. Известны также пента- и гептаметинцианины, которые сенсибилизируют к более длинноволновым областям спектра, однако они менее стабильны. Для проявления фотосенсибилизирующей активности необходимо наличие нечетного числа метиновых групп, так как эта активность связана с делокализацией катионного заряда между двумя атомами азота по конъюгированной системе двойных связей, соединяющей ядра цепи. Структурно аналогичные хромофоры имеют четвертичные 2- и 4-*п*-диметиламиностирилхинолины, рассмотренные выше [ср. (**97**) и (**98**)].

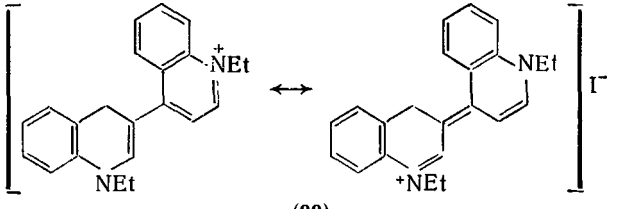


(**97**)



(**98**)

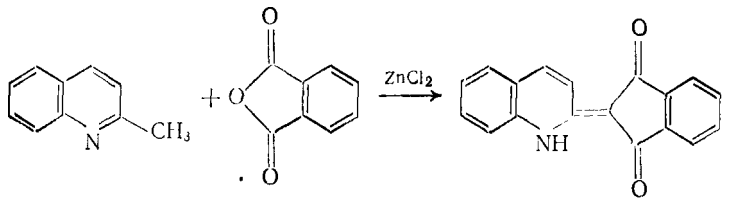
Следует добавить, что одна или несколько метиновых групп в цепи цианиновых красителей могут быть заменены азометиновым азотом (—N=); получающиеся в этом случае красители называются азоцианинами. Кроме хинолинов могут применяться и другие гетероциклические основания, например тиазол, дающий тиазолоцианины, или бензотиазол, дающий тиацианины. Место присоединения полиметиновой цепи к основанию может варьировать, но при условии сохранения сопряженной системы равной длины. Обычно эти красители получают не систематические, а тривиальные названия. Так, монометинцианины с хинолиновыми основаниями, связанными по типу 2,2′-, называют псевдоцианинами, по типу 2,4′- —изоцианинами, по типу 4,4′— просто цианинами. Триметинцианины с 2,2′-связью известны как карбоцианины, а аналогичные пента- и гептаметинцианины — как дикарбоцианины и трикарбоцианины соответственно. Апоцианины вообще не содержат метиновых групп, но зато имеют одно восстановленное в положениях 3,2′ или 3,4′ гетероциклическое кольцо, что сохраняет цепь сопряжения — кольцо и кратную связь в положении 3,2′ или 3,7′. Эти соединения практического значения для фотогра-



(**99**)

фической промышленности не имеют. Для цианинов разработана также и систематическая номенклатура, в соответствии с которой, например, пинацианол (**96а**) называется иодидом *бис*(1-этилхинолил-2)триметилцианина.

Другой пример простого производного хинолина, применяемого в качестве красителя, это хинолиновый желтый или хинофталон (**100**). Его получают конденсацией хинальдина с фталевым ангидридом {схема (94)}. Красителям, имеющим конденсированные хинолиновые структуры, посвящен обзор Венкатарамана [87].

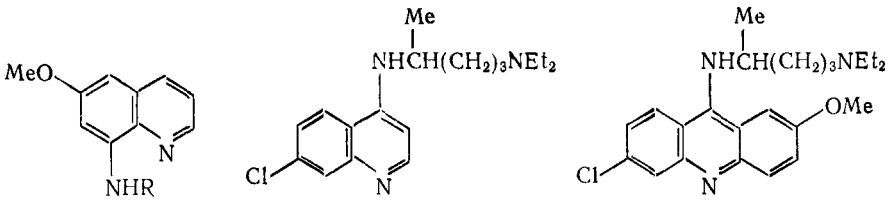



(94)

(100)

### 16.4.6.3. Алкалоиды ряда хинолина * и синтетические противомалярийные препараты

Применение коры хинного дерева для лечения малярии заимствовано в Европе из Перу в 17-том столетии. Действующими началами этого средства являются алкалоиды Цинхона [90а, 91а], оказавшиеся хинолиновыми основаниями, а именно: цинхонин (**4**) и хинин (**5**) (см. разд. 16.4.1.1). Впервые в 1908 г. Рабе [88] предложил правильную структуру хинина; полный синтез его был осуществлен Вудвардом и Дёрингом [89] в 1945 г. Выделение Жераром хинолина при перегонке хинина и цинхонина со щелочами инициировало интенсивный поиск производных этого основания в целях обнаружения у них противомалярийных или других ценных терапевтических свойств. Наиболее активными синтетическими противомалярийными препаратами оказались плазмохин (**101**), пентахин (**102**), хлорохин (**103**) и производное акридина — атебрин (акрихин, мепакрин, хинакрин) (**104**). Эти лекарственные препараты в настоящее время в значительной мере




(**101**) R=CHMe(CH$_2$)$_3$NEt$_2$ плазмохин

(**102**) R=(CH$_2$)$_5$NHCHMe$_2$ пентахин

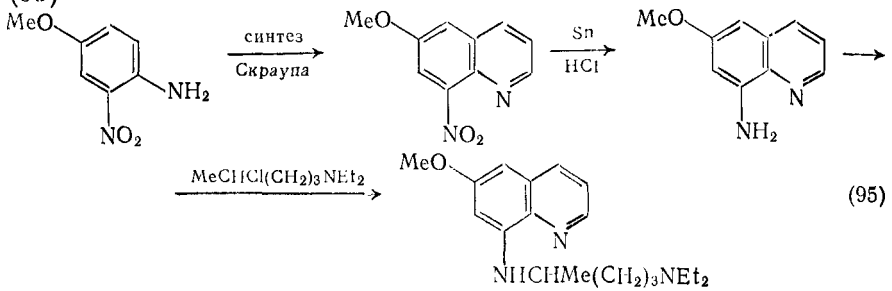
(**103**) хлорохин

(**104**) атебрин

* См. [90, 91].



изъяты из клинической практики вследствие наличия у них нежелательных побочных эффектов. Синтез плазмохина, заключающийся в превращении *о*-нитроанизидина, представлен на схеме (95)




(95)

## ЛИТЕРАТУРА


1а. *R. H. F. Manske*, Chem. Rev., 1942, 30, 113.
1б. *F. W. Bergstrom*, Chem. Rev., 1944, 35, 77.
1в. *R. C. Elderfield*, «Heterocyclic Compounds», Wiley, New York, Chapman and Hall, London, 1952, vol. 4, chapter 1. (Гетероциклические соединения. Под ред. Р. Эльдерфильда, Издатинлит, М., 1955, т. 4, гл. 1).
2. *N. Campbell*, in «Rodds Chemistry of Carbon Compounds», ed. S. Coffey, Elsevier, Amsterdam, 2nd edn, 1976, vol. 4F, p. 231.
3. *F. F. Runge*, Ann. Phys. Chem., 1834, 31(2), 65.
4. *Ch. Gerhardt*, Ann. Chim. Phys., 1842, 7(3), 251.
5. *Ch. Gerhardt*, Annalen, 1842, **44**, 279.
6. *Zd. H. Skraup*, Ber., 1880, **13**, 2086.
7. *R. H. F. Manske and M. Kulka*, «The Skraup Synthesis of Quinolines», in «Organic Reactions», ed. R. Adams, Wiley, New York, 1953, vol. 7, p. 59. (*Р. Манске, М. Кулка.* Орг. реакции, М., Издатинлит, 1956, т. 7, с. 100).
8. *H. T. Clarke and A. W. Davis*, Org. Synth., Coll. Vol. 1, 478.
9. *E. W. Cohn*, J. Amer. Chem. Soc., 1930, **52**, 3685.
10. *M. H. Palmer*, J. Chem. Soc., 1962, 3645.
11. R. C. Elderfield, J. Amer. Chem. Soc., 1946, **68**, 1584.
12. *O. Doebner and W. von Miller*, Ber., 1881, **14**, 2812.
13а. *W. H. Mills, J. E. G. Harris, and Lambourne*, J. Chem. Soc., 1921, 119 (1294).
13б. *T. P. Forrest, G. A. Dauphinee, and W. F. Miles*, Canad. J. Chem., 1969, **47**, 2121.
14. *C. Beyer*, J. Prakt. Chem. 1886, **33**, 393.
15. *W. R. Vaughan*, Org. Synth., Coll. Vol. III, 329.
16. *P. A. Claret and A. G. Osborne*, Org. Prep. Proced. Internat., 1974, **6**, 149.
17. *P. A. Claret and A. G. Osborne*, Chem. and Ind. (London), 1970, 401.
18. *J. Craig*, J. Amer. Chem. Soc., 1938, **60**, 1485.
19. *A. Combes*, Bull. Soc. chim. France, 1888, **49**, 89.
20. *J. S. Morley and J. C. E. Simpson*, J. Chem. Soc., 1948, 2024.
20а. *E. A. Clarke and M. F. Grundon*, J. Chem. Soc., 1964, 438 и цитированные там работы.
21. *M. Conrad and L. Limpach*, Ber., 1888, **21**, 523.
22. *L. Knorr*, Annalen, 1886, **236**, 69.
23. *P. Friedlander*, Ber., 1882, **15**, 2572.
24. *W. Pfitzinger*, J. prakt. Chem., 1886, **33**(2), 100.
25. *N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, and T. B. Loc*, J. Chem. Soc., 1958, 738.
26. *L. Chiozza*, Annalen, 1852, **83**, 117.
27. *R. T. Conley and W. N. Knopka*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 496.
28. *K. M. Johnston, R. M. Luker, and G. H. Williams*, J. Chem. Soc., 1972, 1648 и цитированные там работы.

29. *E. Fischer and A. Steebe*, Annalen, 1887, **242**, 353.
30. *G. Magnanini*, Ber., 1887, **20**, 2608; 1888, **21**, 1940.
31. *G. Heller*, Ber., 1919, **52**, 741.
31а. «Handbook of Chemistry and Physics» ed. R. C. Weast, 1976, 57th edition, Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio.
31б. *D. Buckingham*, J. Chem. Soc., 1956, 1405
32. *F. S. Kipping*, J. Chem. Soc., 1894, **65**, 489.
33. (a) *A. T. Amos and G. G. Hall*, Mol. Phys., 1961, **4**, 25; (b) *G. J. Palenik*, Acta Cryst., 1964, **17**, 687.
34. *R. D. Brown and R. D. Harcourt*, J. Chem. Soc., 1959, 3451.
35. «Physical Methods in Heterocyclic Chemistry», ed. A. R. Katrizky, Academic Press, New York and London, vols. I and II, 1963; vols. III, and IV, 1971; (a) «Ultra violet spectroscopy», by S. F. Mason (vol. II) and W. L. F. Armarego (vol. III) (М. Ф. Мейсон, в сб. Физические методы в химии гетероциклических соединений. (Под ред. А. Р. Катрицкого. М.-Л., 1965), (б) «Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy», by R. F. M. White, (vol. II), and R. F. M. White and H. Williams (vol. IV), (в) Infrared spectroscopy», by A. R. Katritzky and P. J. Taylor (vol. IV); (г) «Mass Spectroscopy», by G. Spiteller (vol. III); (е) J. H. Ridd (vol. I), p. 109.
36. *H. Rottendorf and S. Sternhell*, Austral. J. Chem., 1964, **17**, 1315.
36а. *U. V. Atlas*, Butterworths, London, 1966.
36б. См. сс. 35а, Vol. III, p. 121.
36в. *A. Richards and T. S. Stevens*, J. Chem. Soc., 1958, 3067.
36г. См. сс. 35б, Vol. IV, p. 219.
36д. *P. A. Claret and A. G. Osborne*, Spectroscopy Letters, 1975, **8**, 385.
36е. *P. A. Claret and A. G. Osborne*, Spectroscopy Letters, 1973, **6**, 103.
37. *P. A. Claret and A. G. Osborne*, Org. Magn. Resonance, 1976, **8**, 147 и более ранние неопубликованные данные.
38. (a) *P. A. Claret and G. H. Williams*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 146; (б) неопубликованные данные.
39. *J. Kuthan, N. V. Koshmina, J. Palacek, and V. Skala*, Coll. Czech. Chem. Comm., 1970, **35**, 2787.
40. *F. D. Popp*, Adv. Heterocyclic Chem., 1968, **9**, 1.
41. *M. W. Austin and J. H. Ridd*, J. Chem. Soc., 1963, 4204.
41а. *R. J. W. Le Fevre and F. C. Matur*, J. Chem. Soc., 1930, 2236.
42. *R. G. Coombes and L. W. Russell*, J. C. S. Perkin I, 1974, 1751.
43. *P. A. Claret and A. G. Osborne*, Tetrahedron, 1977, **33**, 1765.
43а. *U. Bressel, A. R. Katritzky, and J. R. Lee*, J. Chem. Soc., (B), 1971, 4.
44. *P. B. D. De la Mare, M. Kiamuddin, and J. H. Ridd*, Chem. and Ind. (London), 1958, 361.
45. *M. Kiamuddin and M. E. Haque*, Chem. and Ind. (London), 1964, 1753.
46. *H. E. Jansen and J. P. Wibaut*, Rec. Trav. chim., 1937, **56**, 699.
47. *W. Borsche and H. Groth*, Annalen, 1941, **549**, 238.
48. *M. T. Leffer*, Org. Reactions, 1942, **1**, 91. (*М. Т. Лефлер.* Орг. реакции. Издатинлит. М., 1948. Т. 1, с. 115).
48а. *G. A. Russell and S. A. Weiner*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 248.
49. *F. Minisci and O. Porta*, Adv. Heterocyclic Chem., 1974, **16**, 123.
49а. *G. Vernin, H. J. M. Dou, and J. Metzzer*, Bull. Soc. chim. France, 1971, 2612.
49б. *K. C. Bassa and P. Nababsing*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 388; 1970, 2169.
49в. *T. Caronna, G. P. Gardini, and F. Minisci*, Chem. Comm., 1969, 201.
50. *W. H. Mils and R. Raper*, J. Chem. Soc., 1925, **127**, 2466.
51. *R. A. Glenn and J. R. Bailey*, J. Amer. Chem. Soc., 1941, **63**, 639.
52. *C. E. Kwartler and H. G. Lindwall*, J. Amer. Chem. Soc., 1937, **59**, 524.
53. *В. М. Радионов, М. А. Герценштейн*, ЖОХ, 1944, **14**, 330.
54. *M. Seyhan*, Chem. Ber., 1952, **85**, 425.
55. *W. von Miller*, Ber., 1891, **24**, 1919.
56. *S. Hoogewerff and W. A. van Dorp*, Ber., 1879, **12**, 747.
57. *O. Doebner and W. von Miller*, Ber., 1882, **15**, 3077.
58. *J. P. Wibaut and H. Boer*, Rec. Trav. chim., 1955, **74**, 241.
59. *A. J. Birch and P. G. Lehman*, Tetrahedron Letters, 1974, 2395.



60. *J. von Braun*, Ber., 1922, **55**, 3779; 1923, **56**, 1338; 1224, **57**, 382.
61. *F. W. Vierhappet and E. L. Eliel*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 2729.
62. *D. A. Archer, H. Booth and P. C. Crisp*, J. Chem. Soc., 1964, 249.
63. *J. von Braun and A. Steindorf*, Ber., 1904, **37**, 4723.
64. *G. E. McCasland*, J. Org. Chem., 1946, **11**, 277.
65. *J. Walker*, J. Chem. Soc., 1947, 1552.
66. *A. R. Katritzky and J. M. Lagowski*, Adv. Heterocyclic Chem., (a) 1963, **1**, 347 and 1976, **1** (suppl.), **87**, 152; (б) **1**, 320; (в) **1**, 404—407.
67. *S. F. Mason*, J. Chem. Soc., 1958, 674.
68. *E. B. Hartshorn and S. L. Baird, Jr.*, J. Amer. Chem. Soc., 1946, **68**, 1562.
69. *J. C. Petersen*, J. Phys. Chem., 1971, **75**, 1129.
70. *P. A. Claret and A. G. Osborne*, Spectroscopy Letters, 1976, **9**, 157.
71. *P. A. Claret and A. G. Osborne*, (a) Spectroscopy Letters, 1976, **9**, 167; (б) неопубликованные данные.
72. *A. R. Katritzky and J. M. Lagowski*, «The Chemistry of the Heterocyclic N-oxides», Academic Press, New York and London, 1971.
73. *E. Ochiai*, J. Org. Chem., 1953, **18**, 534.
74. (a) *O. Buchardt, P. L. Kamler, and C. Lohse*, Acta Chem. Scand., 1969, **23**, 159; (б) *O. Buchardt*, ibid., 1964, **18**, 1389.
75. *S. J. Angyal and C. L. Angyal*, J. Chem. Soc., 1952, 1461.
76. *J. C. E. Simpson and P. H. Wright*, J. Chem. Soc., 1948, 2023.
77. *R. C. Elderfield and Siegel*, J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 5622.
78. *R. C. Elderfield*, См. сс. 1в, p. 225.
79. *B. Brown and D Ll. Hamminck*, J. Chem. Soc., 1949, 659.
80. *J. S. McFadyen and T. S. Stevens*, J. Chem. Soc., 1936, 584.
81. *C. A. Buehler and J. O. Harris*, J. Amer. Chem. Soc., 1950, **72**, 5015.
82. *G. B. Backmann and D. D. Micucci*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 2381.
83. См. сс. 1в p. 316.
84. *A. Albert, M. I. Gibson, and S. D. Rubbo*, Brit. J. Exp. Pathol. 1953, **34**, 119 и предыдущие сообщения.
85. *F. M. Hamer*, Qyart. Rev., 1950, **4**, 327.
86. *F. M. Hamer*, «*The Cyanine Dyes and Related Compounds*», Interscience, New York, 1963.
87. *K. Venkataraman*, «Synthetic Dyes», Academic Press, New York, and London, 1952, vol. 2, chapter 38. (*К Венкатараман.* Химия синтетических красителей, Госхимиздат, Л., 1957, т. 2).
88. *P. Rabe*, Ber., 1908, **41**, 62.
89. *R. B. Woodward ans W. E. Doering*, J. Amer. Chem. Soc., 1945, **67**, 860.
90. «Chemistry of the Alkaloids», ed. S. W. Pelletier, Van Nostrand Reinhold, New York, 1970: (a) W. Solomon, «The Cinchona Alkaloids», chapter 11, p. 301; (б) P. J. Scheuer, «The Furoquinoline Alkaloids», chapter 12, p. 355.
91. «The Alkaloids», ed. R. H. F. Manske, Academic Press, New York and London: (a) M. R. Uskokovic and G. Grethe, «Cinchona Alkaloids», 1973, vol. 14, p. 181; (б) *H. T. Openshaw*, «Quinoline Alkaloids, other than Cinchona Alkaloids», 1967, chapter 9, p. 223.

## 16.5. ИЗОХИНОЛИНЫ

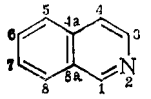
*П. А. Кларе (The Sity University, London)*

### 16.5.1. РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ВЫДЕЛЕНИЕ ИЗОХИНОЛИНА И ЕГО ГОМОЛОГОВ

#### 16.5.1.1. Циклическая система изохинолина

Изохинолин [1] (2-азанафталин или бензо[*c*]пиридин) (**1**) является одним из трех возможных азанафталинов (см. разд. 16.4.1.1); он обычно изображается и нумеруется так же, как и

хинолин. Как можно предположить на основании близости структур, физические и химические свойства обоих соединений очень сходны, варьируя лишь в силу разницы положения атома азота относительно карбоциклического ядра. Последующее изложение



(1)

посвящено рассмотрению химии изохинолина и главным образом его простых производных в сопоставлении с химией хинолина и его производных, более детально фокусируя внимание на различиях между этими двумя сериями соединений.

Как и в случае хинолина, доказательства бициклической структуры изохинолина основываются на его составе, методах синтеза и химических свойствах, особенно на реакциях деградации при окислении, озонолиза и размыкания цикла. Структура подтверждена наблюдениями за характером изомерии производных и особенно исследованиями физическими методами, включая рентгеноструктурный кристаллографический анализ, УФ-спектроскопию и спектроскопию $^1H$- и $^{13}C$ = ЯМР (подробнее см. ниже).

### 16.5.1.2. Распространение и выделение

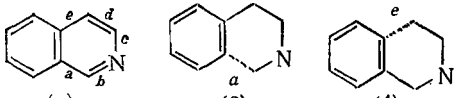
Впервые изохинолин был выделен в 1885 г. Хугеверфом и Дорпом из хинолиновой фракции каменноугольной смолы в виде плохо растворимой бисульфатной соли. Изохинолин, его 1-метил-, 3-метил-, а также 1,3-диметилпроизводные получены также из оснований, выделенных из продуктов перегонки сырой нефти и сланцевого дёгтя. Другие методы разделения сложных смесей оснований, полученных из этих источников, включают фракционное осаждение постепенным добавлением 10 %-ного раствора гидроксида натрия к раствору смеси гидрохлоридов и экстракцию хлороформом. Полученные таким образом фракции обладают возрастающей степенью основности, и наибольшей основностью обладает сам изохинолин, превосходя в этом отношении хинолин, что и позволяет осуществить их разделение. Для разделения применяют также азеотропную дистилляцию (например, с этиленгликолем).

Изохинолины не только образуются при пиролизе угля и деструктивной перегонке сланцев и сырой нефти, они встречаются и в природе — в алкалоидах опия. Как правило (но не всегда), гетероциклическое кольцо в этом случае восстановлено (ди- или тетрагидропроизводные) и замещено в положении 1.

## 16.5.2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОХИНОЛИНОВ

### 16.5.2.1. Общие соображения

Хотя химические и физические свойства хинолина и изохинолина близки, этого нельзя сказать об обычных методах их синтеза, так как различие в строении гетероциклических ядер требует различного выбора исходных соединений. В наиболее широко применяемых методах синтеза изохинолинов стадия, завершающая замыкание цикла и тем самым формирующая всю гетероциклическую систему, осуществляется посредством внутримолекулярной электрофильной атаки в одно из *орто*-положений ароматического ядра промежуточного соединения. «Реагентом» служит положительно заряженный углеродный атом, соответствующим образом расположенный в боковой цепи, находящейся в *орто*-положении к месту замыкания цикла. Так, в синтезах Бишлера-Напиральского, Пикте-Гамса и Пикте-Шпенглера интермедиаты, условно изображенные схемой (3), осуществляют замыкание цикла образованием связи (*a*) в (2). В синтезе Померанца-Фрича интермедиат может быть представлен схемой (4), а замыкание цикла осуществляется образованием связи (*e*). Примерами интермедиатов, позволяющими замыкать цикл с образованием связей (*b*) и (*c*), примыкающих к атому азота, служат изокумарины или производные гомофталевой кислоты, а перегруппировки сложных эфиров фталимидоук-



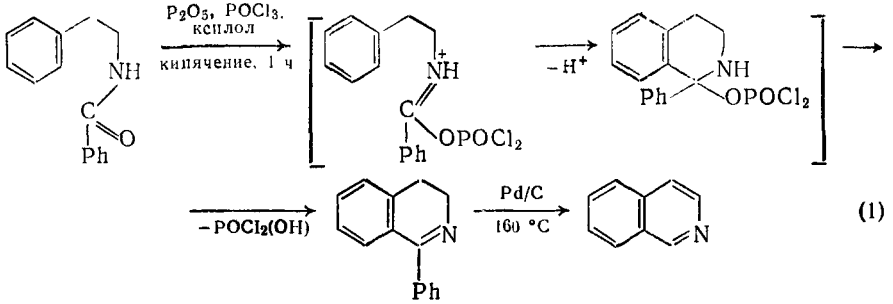
(2) (3) (4)

сусных кислот приводят к замыканию цикла с образованием связи (*d*).

### 16.5.2.2. Синтез Бишлера-Напиральского

Этот синтез был разработан Бишлером и Напиральским в 1898 г. и с тех пор многократно усовершенствовался. Он состоит [1в, 2а] в образовании 3,4-дигидроизохинолинов в результате замыкания цикла в *N*-(2-фенилэтил)амидах. Амиды обычно получают ацилированием или ароилированием 2-фенилэтиламинов. Стадия замыкания кольца является катализируемым кислотами внутримолекулярным электрофильным ароматическим замещением. Подходящими реагентами здесь служат пентаоксид фосфора, пентахлорид фосфора и хлороксид фосфора в кипящем ксилоле или декалине [3] {схема (1)}, пентоксид фосфора в пиридине [4] и полифосфорная кислота [5]. Заключительное превращение в ароматический изохинолин обычно осуществляется дегидрированием над палладием на угле.

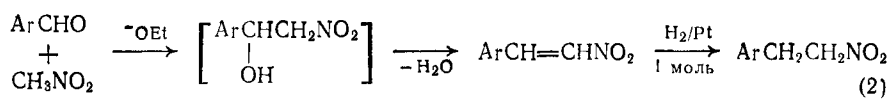
Заместители в ароматическом ядре фенилэтиламида оказывают существенное влияние на стадию электрофильного замыкания цикла. Так, электронодонорный заместитель, например метоксигруппа, повышает как выход, так и скорость реакции, особенно если находится в положении 3 амида, направляя замыкание цикла исключительно в *пара*-положение с образованием



(1)

3,4-дигидро-6-метоксиизохинолина. Замыкания цикла в *орто*-положение, которое приводило бы к получению 8-метоксиизомера, не происходит, по-видимому, в силу стерических взаимодействий. Электроноакцепторные группы, такие как нитро- или галоген-, оказывают противоположное действие и дают дигидроизохинолины с этими заместителями в карбоциклическом ядре с низкими выходами [6]. Лучшие результаты достигнуты при использовании синтеза Померанца-Фрича. Для получения изохинолинов, не содержащих заместителя в положении 1, в качестве исходного соединения требуются амиды муравьиной кислоты (*N*-формиламины), однако на стадии замыкания цикла выходы незначительны за исключением случаев, когда бензольное кольцо содержит электронодонорные заместители, такие как алкоксигруппы. Повышение температуры реакции при использовании в качестве растворителя декалина также повышает выходы.

Необходимые в качестве исходных соединений 2-фенилэтиламины могут быть получены рядом методов, например фталимидным синтезом Габриеля из β-арилэтилбромидов, восстановлением оксимов арилацетальдегидов и восстановлением нитростиролов, получаемых конденсацией арилальдегидов с нитрометаном [7] {схема (2)}.



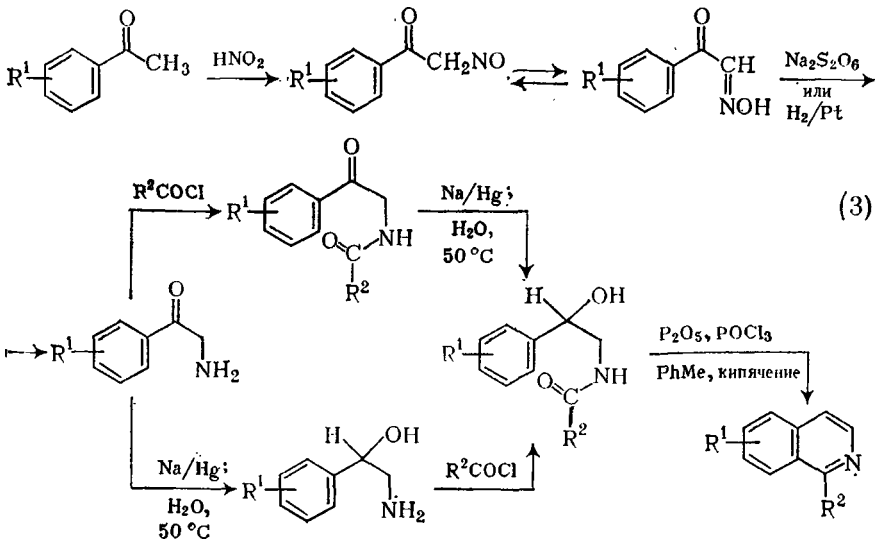
(2)

### 16.5.2.3. Синтез Пикте-Гамса

В этой модификации синтеза Бишлера-Напиральского, введенной Пикте и Гамсом в 1909 г., для циклизации применяют ацил- или ароилпроизводные 2-гидрокси- или 2-метоксифенилэтиламина, что непосредственно приводит к полностью ароматизованному изохинолину. Интермедиат может быть синтезирован из легкодоступных арилалкилкетонов нитрозированием алкильной группы и восстановлением таутомерного полученному нитрозосоединению изонитрозосоединения (оксима) в амин. Затем исходная кетогруппа восстанавливается с последующим ацилированием (или

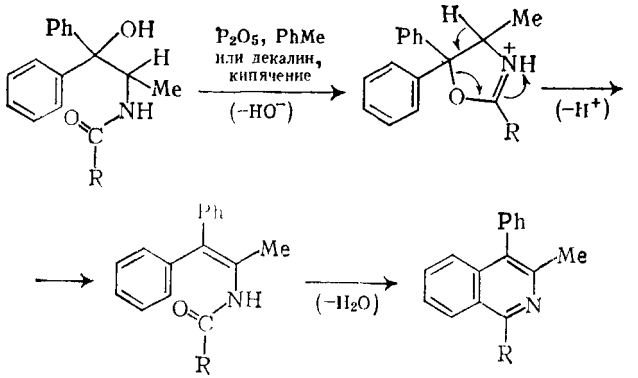


ароилированием) аминогруппы, либо, наоборот, стадия восстановления следует за ацилированием {схема (3)} [2а, 8].



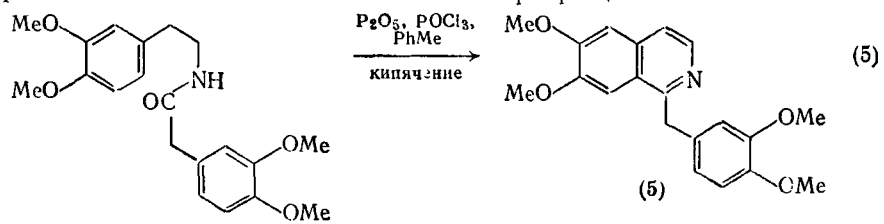
(3)

$R^1$=электронодонорный заместитель или H; $R^2$=Alk, Ar (или H если $R^1$-электронодонорный заместитель)



(4)

Из реакционной массы на ранних стадиях был выделен стиламид, хотя он в конечном счете превращается в изохинолин.



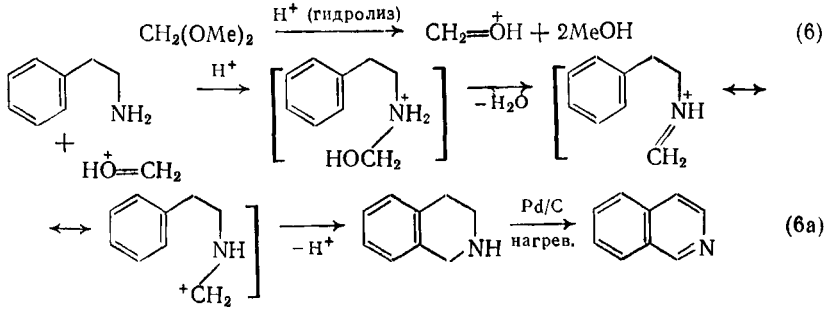
(5)

Показано, что стириламиды образуются в результате элиминирования воды в процессе промежуточного образования 4,5-замещенных оксазолинов [11] {схема (4)}. На схеме (5) показано применение этой реакции [8] для первого синтеза алкалоида папаверина (**5**), хотя позднее для его синтеза было предложено много других методов.

### 16.5.2.4. Синтез Пикте-Шпенглера

Подходящий интермедиат типа (**3**) для синтеза изохинолинов легко может быть получен конденсацией 2-фенилэтиламина с альдегидом, что приводит к образованию имина [2б]. Последующее замыкание цикла может быть индуцировано кислотой, как в синтезе Бишлера-Напиральского. В данном случае замыкание цикла является следствием реакции Манниха, в результате чего образуется тетрагидроизохинолин, который будучи имином находится в низшей стадии окисления по сравнению с амидом, получаемым по реакции Бишлера-Напиральского, в то время как гидроксиамид, получаемый в модификации Пикте-Гамса, находится в более высокой стадии окисления и поэтому дает полностью ароматизованный изохинолин. Тетрагидроизохинолины, как и дигидросоединения, могут быть дегидрированы нагреванием с палладием на угле.

Пикте и Шпенглер [9] конденсировали 2-фенилэтиламин с формальдегидом, взятым в виде диметилацеталя, в присутствии концентрированной HCl, и в одну стадию получали тетрагидроизохинолин {схема (6а)}. В общем, когда применяют формальдегид, то получают изохинолины, незамещенные в положении 1, которые

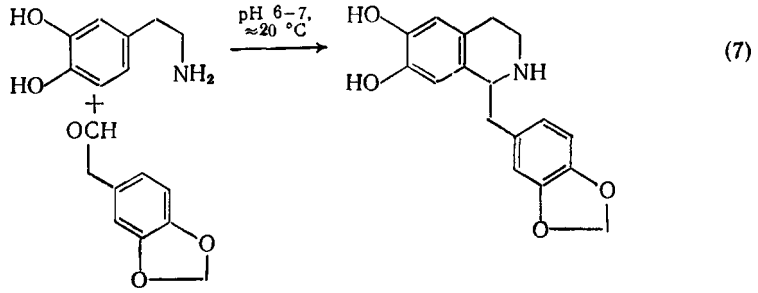



трудно синтезировать по методу Вишлера-Напиральского или Пикте-Гамса. Некоторые более поздние исследователи предложили применять двухстадийный процесс, выделяя имин, а затем циклизуя его добавлением кислоты. Вторичные амины дают 2-замещенные тетрагидроизохинолины.

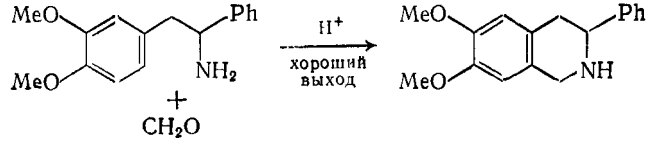
Как и в двух первых процессах, стадия замыкания цикла чувствительна к влиянию заместителей. Алкокси- или гидроксигруппы в положении 3 ароматического ядра имина сильно активируют

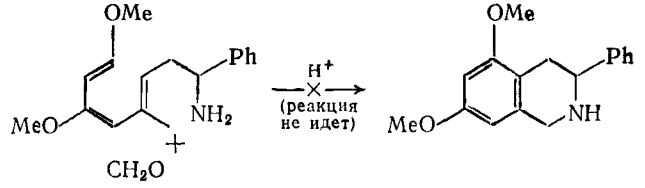


*пара*-положение, что приводит к образованию 6-замещенных тетрагидроизохинолинов с хорошими выходами даже в очень мягких условиях температуры и pH, близких к условиям живой клетки




{схема (7)}. С другой стороны, алкоксигруппы в положениях 2 и 4 препятствуют замыканию цикла [10], по-видимому, в силу отрицательного индуктивного эффекта {схемы (8), (9)}. Замыкание



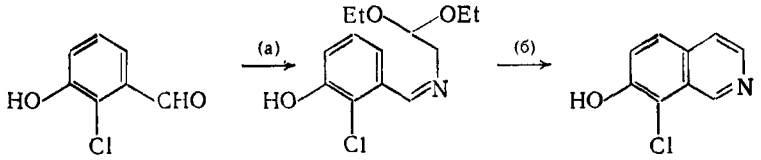




цикла в *орто*-положение к алкоксигруппе не описано, однако в процессе замыкания цикла 3,4-дигидроксииминов образуются 7,8-дигидрокситетрагидроизохинолины наряду с 6,7-изомерами.

### 16.5.2.5. Синтез Померанца-Фрича

Конденсация бензальдегида или его замещенного с ацеталем аминоацетальдегида дает шиффово основание (альдимин) со скелетной структурой (**4**), которое под действием кислот может циклизоваться в изохинолин. Ацетальная группа необходима для предотвращения полимеризации за счет самоконденсации бифункционального аминоальдегида, но эта защитная группировка чувствительна к гидролизу кислотой и поэтому не препятствует заключительному замыканию цикла. В силу электрофильной природы стадии замыкания цикла влияние на этот процесс заместителей аналогично обсужденному при описании предыдущих синтезов. Электронодонорные группы в ароматическом ядре благоприятствуют циклизации, и с 3-замещенными бензальдегидами циклиза-

ция обычно протекает в *пара*-, но не в *орто*-положение, что приводит преимущественно к 7-замещенным изохинолинам (а не к 5-изомерам), которые трудно получить описанными выше методами {схема (10)} [13]. Как отмечалось ранее, галоген в ароматическом ядре является дезактиватором, но не препятствует замыканию цикла, так что *м*-хлор и *м*-бромбензальдегиды дают смеси 7- и 5-замещенных изохинолинов; *м*-гидроксибензальдегид дает преимущественно 7-гидроксиизохинолин (64 %) с примесью 5-изомера (5 %).

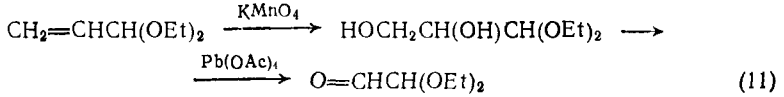



(10)

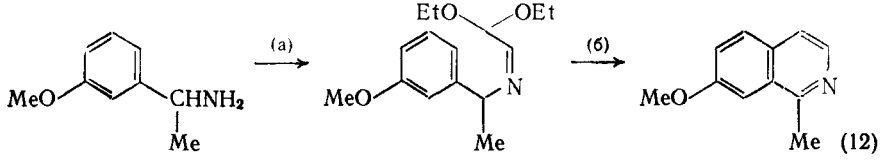
(а) $H_2NCH_2CH(OEt)_2$, $C_6H_6(-H_2O)$

(б) 70% $H_2SO_4$, 80 °C, 40 ч (—2EtOH); $NH_4OH$, выход 64%

Для получения 1-замещенных изохинолинов этот способ малопригоден из-за низкого выхода кетаминов (по сравнению с альдиминами), образующихся на первой стадии синтеза, однако это ограничение можно обойти получением изомерных иминов из замещенных бензиламинов и полуацеталя глиоксаля [14]. Последний можно получить из ацеталя акролеина окислением и расщеплением образующегося при этом гликоля {схемы (11), (12)}.




(11)




(12)

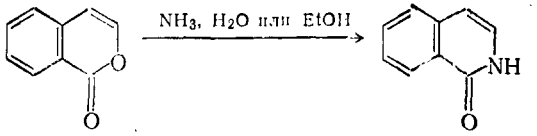
(а) $OCHCH(OEt)_2$, $C_5H_{10}NH$, PhMe, кипячение ($-H_2O$)

(б) 76% $H_2SO_4$, HCl, 10 — 20 °C, 5,5 дней (—2EtOH); NaOH, выход 50%

### 16.5.2.6. Синтезы изохинолонов (изокарбостирилов)

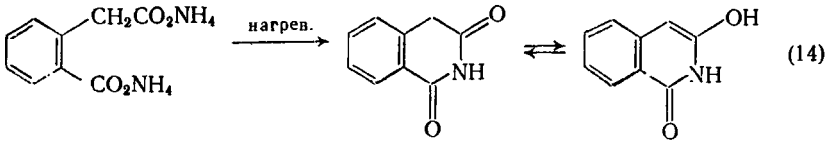
Эти синтезы приводят к получению гидроксиизохинолинов или к их оксотаутомерам в случае 1- или 3-изомеров. Производные изокумарина, например соединение (**6**), действием водного или спиртового раствора аммиака или первичного амина превращают в (**7**) {схема (13)}. Нагревание диаммониевой соли гомофталевой кислоты (**8**) дает гомофталимид (**9**), таутомерную форму 3-гидроксиизокарбостирила (**10**) {схема (14)}.






(13)

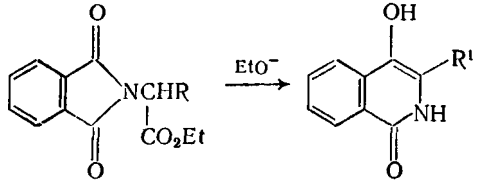
(6) (7)




(14)

(8) (9) (10)

α-Фталимидопроизводные сложных эфиров алифатических кислот (**11**) при действии этилата натрия перегруппировываются в 3-замещенные 4-гидроксиизокарбостирилы (**12**) {схема (15)}. Этиловый эфир α-фталимидоуксусной кислоты (**11**, R = H) дает 3-карбэтокси-4-гидроксиизокарбостирил (**12**), $R^1 = CO_2Et$), однако если R = Alk или Ar, то этот заместитель сохраняется, а карбэтоксильная группа элиминируется (в этом случае $R = R^1$).

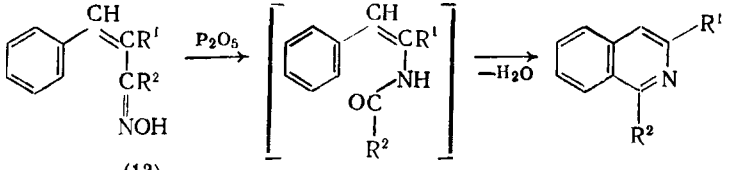



(15)

(11) (12)

### 16.5.2.7. Синтезы изохинолинов через перегруппировку Бекмана

Если оксим коричного альдегида (**13**, $R^1 = R^2 = H$) обработать пентоксидом фосфора в условиях перегруппировки Бекмана, то образуется изохинолин, по-видимому в результате замыкания цикла в *N*-стирилформамиде, который обычно образуется в результате перегруппировки Бекмана {схема (16)}. Оксим α-хлоркоричного альдегида дает 3-хлоризохинолин. Описаны и другие примеры образования изохинолинов из оксимов через перегруппировку Бекмана {например, по схеме (16), $R^1 = H$, $R^2 = Me$}, но эта реакция не носит общего характера.



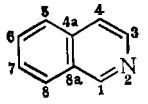

(16)

(13)

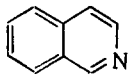
## 16.5.3. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИЗОХИНОЛИНОВ

### 16.5.3.1. Общие свойства и структура

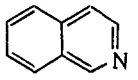
Хотя обычно изохинолин является жидкостью, в тщательно очищенном виде он представляет собой бесцветное твердое вещество, т. пл. 26,5 °С, т. кип. 243 °С. Обладает запахом, напоминающим запах миндаля или бензальдегида. Изохинолин мало растворим в воде, меньше, чем хинолин; при стоянии на свету и во влажном воздухе желтеет. Удаление атома азота от ароматического ядра сказывается на повышении основности ($pK_a$ 5,14 по сравнению с хинолином, $pK_a$ 4,9); изохинолин имеет и больший дипольный момент (μ 2,60 D) в силу большего разделения зарядов в диполярных валентных структурах (17)—(22), вносящих вклад в структуру соединения.



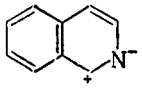
(14)



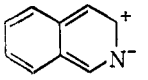
(15)



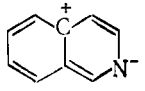
(16)



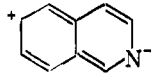
(17)



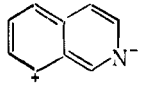
(18)



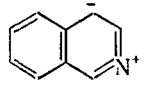
(19)



(20)



(21)

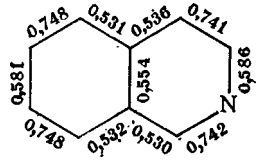


(22)

По соображениям, сходным с теми, что были высказаны при обсуждении структуры хинолина, для изохинолина наиболее предпочтительной резонансной формой является структура (14), а из диполярных структур с формальным отрицательным зарядом на атоме азота только (17) сохраняет ароматический характер карбоциклического ядра, однако высокий дипольный момент свидетельствует и о значительном вкладе такой структуры, как (20). Такая структура, как (22), с положительным зарядом на атоме азота невыгодна. Сказанное подтверждает, что степень «фиксации связей» благоприятствует структуре (14), с положением С-1 более реакционноспособным к нуклеофильной атаке, чем положение С-3 и остальные положения. Это согласуется с вычисленным порядком π-связей, как показано в (23) [15], а также со спектральными и химическими данными, обсуждаемыми ниже, в частности с данными УФ-спектров, спектром ЯМР и рентгеноструктурного анализа иона (24) [16], данными окисления изохинолинов, включая озонолиз, реакциями размыкания цикла, равно как и общими химическими свойствами, включая изомерию производных.

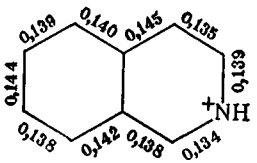
Сравнение с пиридином и хинолином указывает, что положения 1 и 3 в изохинолине должны сопоставляться с α-положениями пиридина, а положение 4— с β-положениями. Места, сравнимого с γ-положением пиридина или положением 4 хинолина, в изохинолине нет. Как уже отмечалось выше, положение 3 изохинолина значительно менее реакционноспособно, чем положение 1, так как переходные состояния и промежуточные комплексы, возникающие в результате атаки в положение 3, не могут быть стабилизованы сопряжением с полностью ароматическим карбоциклическим ядром, например при атаке нуклеофилом :B [см. (25) и (26)]. Как и у хинолина, это ограничение относится также к стабилизации соединений Рейссерта и метиленовых оснований.





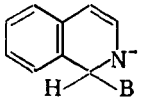
(23)

порядок π-связей в изохинолине (в этилене=1,0, в бензоле=0,667) [15]

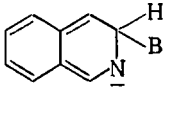


(24)

длина связей (нм) [16]



(25)



(26)

### 16.5.3.2. Спектральные свойства

Соотношение между УФ-спектрами хинолина, изохинолина и нафталина обсуждалось в разд. 16.4.3.2 (см. и табл. 16.4.3). Данные спектров $^1$H- и $^{13}$C-ЯМР изохинолина приведены в табл. 16.5.1 и 16.5.2. Как протоны, так и углеродные атомы в положениях 1 и 3, ближайших к атому азота, резонируют в более слабом поле по сравнению с ядрами в других положениях, что согласуется с низкой электронной плотностью в этих положениях. Вместе с тем, протон в положении 8 резонирует не в таком слабом поле, как в спектре хинолина, так как в данном случае он более удален от атома азота. Константа *орто*-спин-спинового взаимодействия $J_{6,7}$ заметно меньше, чем $J_{5,6}$ и $J_{7,8}$ для остальных

*Таблица 16.5.1. Химические сдвиги $^1$H и $^{13}$C в ЯМР-спектрах изохинолина*

| Данные на ядрах | δ (млн$^{-1}$, отн. ТМС) на атомах | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (1) | (3) | (4) | (4a) | (5) | (6) | (7) | (8) | (8a) |
| $^1$H (пленка) [16a] | 9,45 | 8,77 | 7,48 | — | 7,57 | 7,26 | 7,37 | 7,74 | — |
| $^1$H в $CCl_4$ [16a] | 9,13 | 8,45 | 7,50 | — | 7,71 | 7,67 | 7,49 | 7,86 | — |
| $^{13}$C [16б] | 153,3 | 144,0 | 121,0 | 136,2 | 127,0 | 130,7 | 127,7 | 128,1 | 129,3 |

*Таблица 16.5.2. Константы $^1H,^1H$-спин-спинового взаимодействия для жидкого изохинолина (Гц) [16в]*

| *о*-Взаимодействие (через 3 связи) | *м*-Взаимодействие (через 4 связи) | Дальнее взаимодействие |
|---|---|---|
| $J_{3,4}$ 5,8 | $J_{1,3}$ 0 | $J_{1,5}$ 0,5 |
| $J_{5,6}$ 8,6 | $J_{6,7}$ 0,9 | $J_{4,8}$ 0,8 |
| $J_{6,7}$ 7,0 | $J_{6,8}$ 1,1 | $J_{5,8}$ 0,8 |
| $J_{7,8}$ 8,4 | | |

*орто*-взаимодействий в карбоциклическом кольце, что находится в соответствии с их обедненным π-характером. Соответствующая 2,3-связь не может быть оценена, так как она включает атом азота. Единственная измеренная величина бензильного взаимодействия в производных изохинолина — ($J_{CH_3(3),4}$=0,45) [16г], даже меньшая, чем в хинолине, показывает, что связь 3,4 обладает π-характером. Константы взаимодействия $C_{ядра}$, $H_{ядра}$ имеют сходные значения с таковыми в хинолине и значительно выше в положениях, примыкающих к атому азота.

### 16.5.4. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИЗОХИНОЛИНОВ

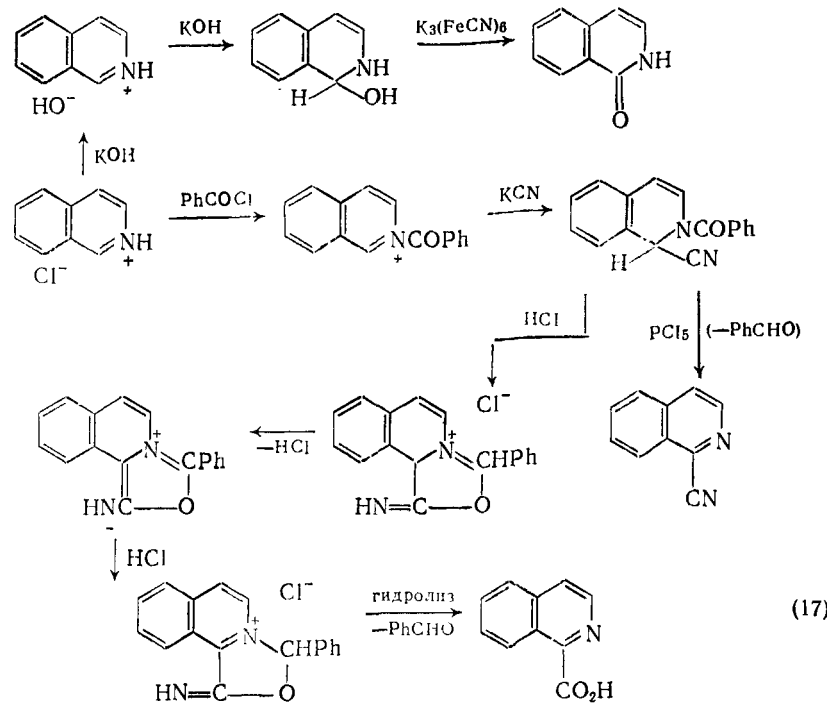
#### 16.5.4.1. Образование солей

Изохинолин является более сильным основанием, нежели хинолин, и обладает основностью, примерно равной основности пиридина. Поэтому при протонировании атома азота он легко образует соли изохинолиния, а с соответствующими алкил-, ацил- и арилгалогенидами и диметилсульфатом дает 2-замещенные четвертичные соли. В общем, реакционная способность положения 1 изохинолина близка к таковой в положении 2 хинолина, однако положение 3 неактивно, несмотря на соседство с атомом азота, что обусловлено рассмотренными выше причинами. Добавление к солям щелочи дает ионизованную гидроксидную форму, которая в результате атаки гидроксильной группы по положению 1 превращается в карбинольное основание. Последнее при окислении феррицианидом калия дает изохинолон-1 (2*H*). Соль 2-бензоилизохинолиния с ионом цианида образует соединение Рейссерта, опять-таки только по положению 1. Эти реакции иллюстрируются схемой (17).

#### 16.5.4.2. Реакции замещения в ядре изохинолина

Подсчет энергии локализации электрона [18] в катионе изохинолиния показывает, что в протонированном основании положения 5 и 8 более доступны для электрофильной атаки. Поэтому замещение по положению 5 должно протекать через более предпочтительный σ-комплекс. В менее кислой среде, когда часть



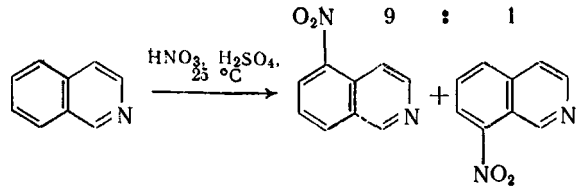



(17)

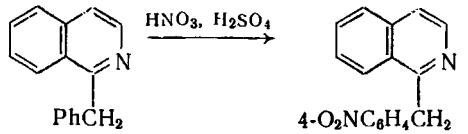
основания не протонирована, предпочтительным местом для электрофильной атаки является атом азота, и в результате 1,2-присоединение может привести к электрофильному замещению по положению 4, что аналогично образованию 3-замещенных хинолинов. Нуклеофильная атака должна ограничиваться положением 1 и ведет либо к 1,2-присоединению, либо при отщеплении гидрид-иона (окисление) — к нуклеофильному замещению в положение 1. Четвертичный ион изохинолиния далее активируется действием нуклеофильного реагента, и обычно образуется продукт 1,2-присоединения. Следующие примеры иллюстрируют эти положения.

*(1) Нитрование*

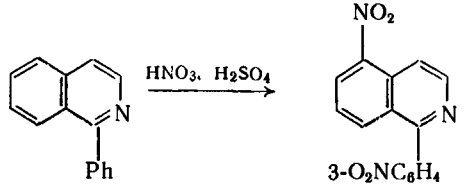
Изохинолин нитруется смесью азотной и серной кислот при комнатной температуре с образованием смеси 5- и 8-нитроизохинолинов, содержащей около 90 % 5-изомера {схема (18)} [19]. При повышенной температуре содержание 8-изомера в смеси несколько повышается. В 81,3 %-ной серной кислоте катион изохинолиния [20] нитруется при 25 °C с константой скорости $13{,}9 \cdot 10^{-2}$ л моль$^{-1}$·мин$^{-1}$. Нитрование 1- и 4-бензилизохинолинов приводит к 4′-нитробензильным производным; ядро изохинолина не нитруется {схема (19)}. Сообщалось, однако, что 4-фенилизохинолин дает при нитровании 5-нитро-1-*м*-нитрофенилизохинолин {схема (20)}.




(18)




(19)




(20)

### *(2) Сульфирование*

При сульфировании изохинолина олеумом, содержащим 40 % или более $SO_3$ и температуре вплоть до 180 °C основным продуктом служит изохинолинсульфоновая-5 кислота. При более высокой температуре наряду с 5-изомером обнаружено образование 8-изомера.

### *(3) Галогенирование*

В присутствии хлорида алюминия в качестве катализатора бромирование изохинолина может протекать в результате прямой электрофильной атаки в положение 5 {схема (21)}. При нагревании гидробромида изохинолина с бромом и монохлоридом серы в результате реакции присоединения-элиминирования замещение идет в положение 4. Монохлорид иода действует как иодирующий реагент. Однако обычно галогенпроизводные изохинолина, за исключением бромидов, получают из аминопроизводных {схема (22)}.

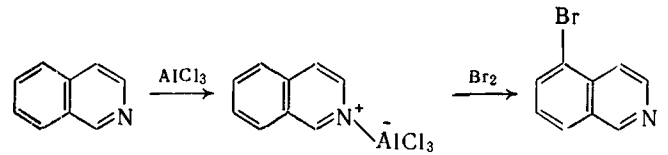
### *(4) Меркурирование*

При нагревании изохинолина с ацетатом ртути в результате реакции по механизму присоединения-элиминирования заместитель вступает в положение 4. Полученный продукт действием раствора хлорида натрия может быть превращен в хлормеркурпроизводное {схема (23)}.

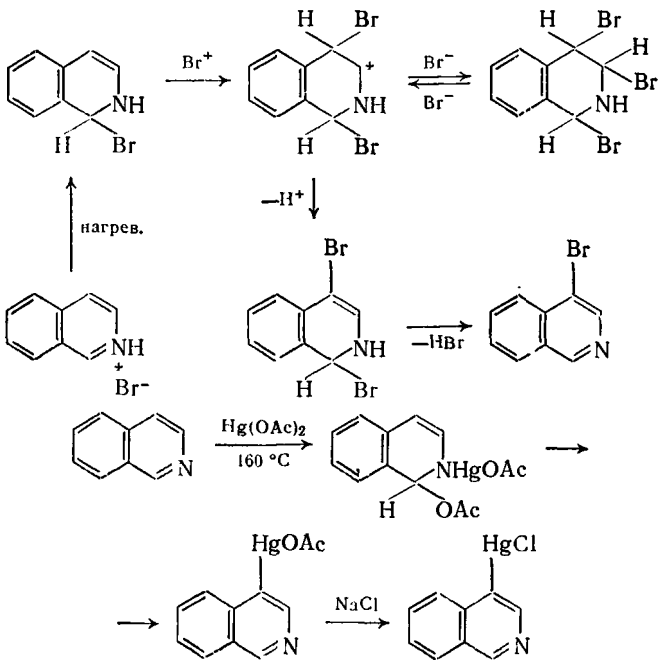
### *(5) Обмен протонов*

В дейтеросерной кислоте при 245 °C и невысокой кислотности (40 %-ная кислота) дейтерообмен в изохинолине протекает по





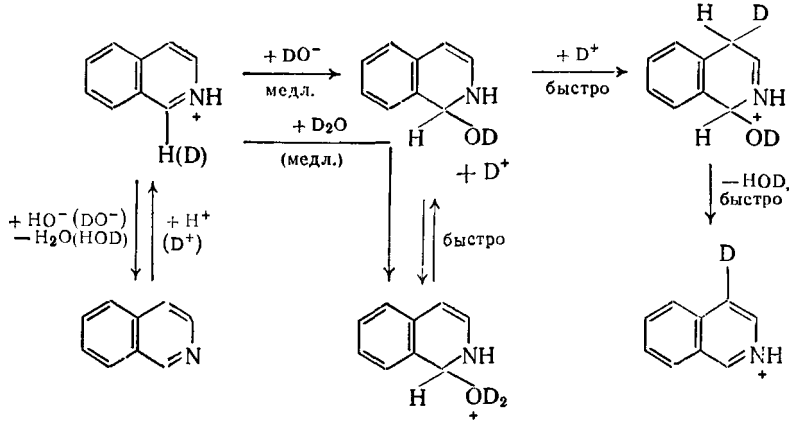

(21)




(22)

(23)

положениям 1 и 4 по механизму, по-видимому, сходному с таковым для положений 2 и 3 в случае хинолина (см. разд. 16.4.4.2 и [43а] в разд. 16.4) {схема (24)}. При 180 °C и большей кислотности



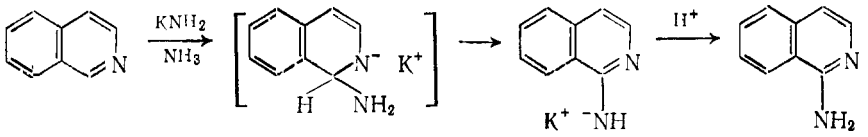

(24)

(90 %-ная кислота) обмен идет в основном по положению 5 за счет прямой атаки на катион. Обмен в положении 3 не наблюдался.

### *(6) Аминирование и гидроксилирование*

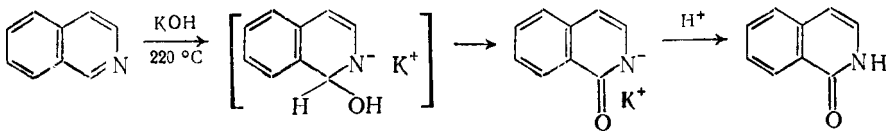
Нуклеофильное замещение по С-1 может быть осуществлено действием амида натрия или, что лучше, амида калия в инертном растворителе или в жидком аммиаке. При этом получают 1-аминоизохинолин {схема (25)}.

(25)




Сплавление изохинолина с гидроксидом калия при 200 °С дает {схема (26)} изохинолон-1(2*H*), который можно также получить с выходом 75 % в мягких условиях при использовании фермента из печени кролика [21]. Замещение в положение 3 не наблюдается, даже когда положение 1 занято, например фенильной группой.

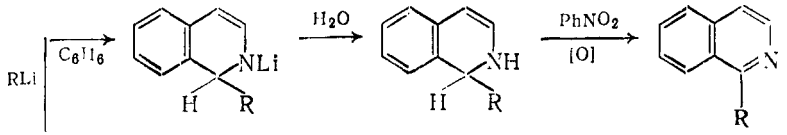
(26)



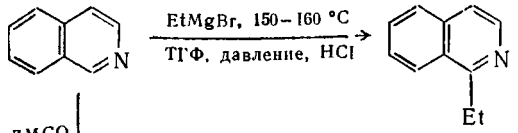

### *(7) Алкилирование и арилирование*

Учитывая, что электрофильные реакции Фриделя-Крафтса идут только с сильно активированными хинолинами и изохинолинами, такого типа замещения следует осуществлять путем нуклеофильных или гомолитических процессов. Как и в случае хинолина, нуклеофильное замещение достигалось при использовании органолитиевых соединений {схема (27)}, реагентов Гриньяра {схема (28)} или для метилирования — действием метилсульфинилметилкалия {схема (29)}. Замещение происходит только по положению 1; устойчивые 1-алкил-1,2-дигидроизохинолины могут быть выделены гидролизом литиевых комплексов.

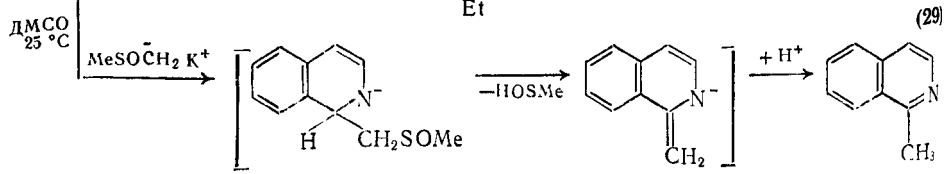
(27)




(28)




(29)






### *(8) Гомолитическое замещение*

Фенилирование и метилирование изохинолина в некислотных средах с использованием пероксидов дает смеси монозамещенных продуктов, некоторые из которых трудно разделимы. Более селективна атака бензильным радикалом, образующимся при нагревании тетрафенилацетата свинца $Pb(PhCH_2CO_2)_4$, так как продукт, полученный при его использовании, содержит 98 % 1-бензилизохинолина [22a]. В кислом растворе замещение любыми радикалами ограничивается только положением 1. Высокие выходы продуктов замещения могут быть получены по методу [22] с использованием таких радикалов, как Me•, Et•, $CH_3CO$• и $NH_2CO$•, генерируемых в водных растворах протонированного гетероциклического основания с помощью редокс-систем или пероксидов {схемы (34) и (36)}.

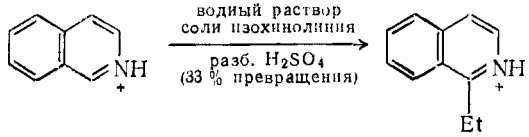
$$S_2O_8^{2-} + Ag^+ \longrightarrow SO_4^{-\bullet} + SO_4^{2-} + Ag^{2+} \quad (30)$$

$$SO_4^{-\bullet} + Ag^+ \longrightarrow SO_4^{2-} + Ag^{2+} \quad (31)$$

$$EtCO_2H + Ag^{2+} \longrightarrow EtCO_2\bullet + Ag^+ + H^+ \quad (32)$$

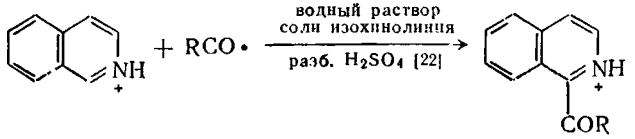
$$EtCO_2\bullet \longrightarrow Et\bullet + CO_2 \quad (33)$$

(34)




$$RCOCO_2H + Ag^{2+} \longrightarrow RCO\bullet + CO_2 + Ag^+ + H^+ \quad (35)$$

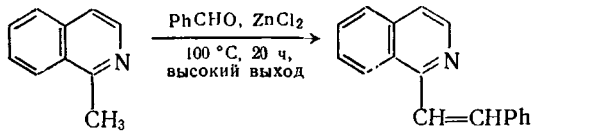
(36)



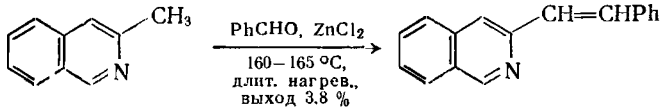

### 16.5.4.3. Реакции алкильных боковых цепей

Обсуждение особенностей реакционной способности алкильных групп в положениях 2 и 4 хинолина (см. разд. 16.4.4.3) применимо также и к 1-алкилзамещенным изохинолинам, и в значительно меньшей степени к 3-алкилзамещенным изохинолинам. Алкильные

группы в других положениях обладают реакционной способностью, обычной для соединений с заместителями, связанными ароматическим ядром. Как 1-, так и 3-метилизохинолины конденсируются с бензальдегидом [23, 24]; различие в реакционной способности проявляется лишь в изменении требуемых условий проведения реакций и выходах образующихся стирилизохинолинов {схемы (37), (38)}.

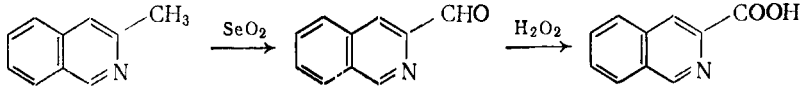



(37)



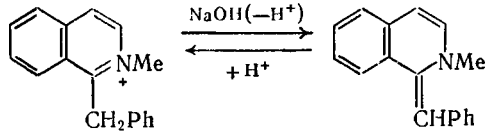

(38)

Метильные группы в положениях 1, 3 и других возможных положениях можно окислить действием диоксида селена [25] до формильных групп, которые, в свою очередь, действием пероксида водорода (через пероксикислоты) можно окислить до карбоксильных групп {схема (39)}.




(39)

Соли изохинолиния с алкильными или бензильными группами в положении 1 образуют со щелочами устойчивые, растворимые в эфире, метиленовые основания, которые при действии кислот вновь превращаются в четвертичные формы {схема (40)}.

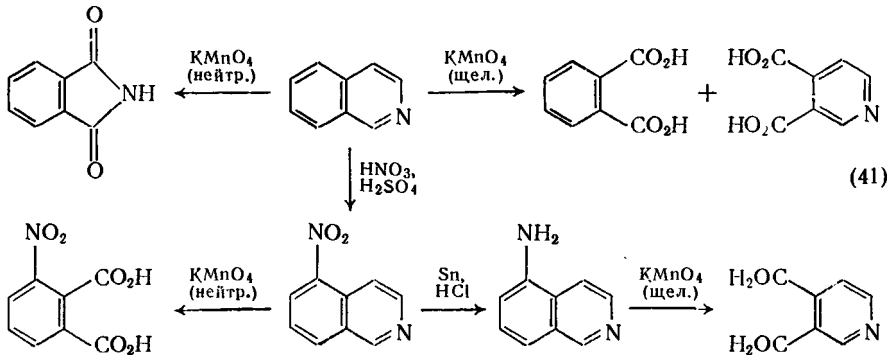



(40)

### 16.5.4.4. Окисление

Деградационное окисление изохинолина в подходящих условиях обеспечивает подтверждение строения обоих шестичленных циклов и устанавливает место их сочленения. Его результаты подтвердили правильность структуры, приписываемой исходному соединению. Окисление изохинолина нейтральным раствором перманганата калия дает в качестве основного продукта фталимид, в то время как действие щелочного раствора перманганата калия приводит к смеси фталевой и пиридиндикарбоновой-3,4 (цинхомероновой) кислот [26] {схема (41)}. Чувствительность обоих ядер к деградации поддается регулированию. Так, если карбоциклическое ядро содержит электроноакцепторный заместитель (например, нитрогруппу), то он способствует преимущественному расщеплению гетероциклического кольца, и наоборот, лучшие выходы пиридиндикарбоновой-3,4 кислоты могут быть получены, если перед окислением изохинолин нитруют и полученную смесь 5- и 8-нитроизохинолинов восстанавливают до соответствующих аминосоединений.






(41)

Как и в случае хинолина, продукты озонолиза изохинолина указывают на то, что связи 3,4; 5,6 и 7,8 атакуются предпочтительнее. Таким образом химически подтверждается наибольший характер их двоесвязанности и степень фиксации связей. Действием перуксусной кислоты и других органических пероксикислот изохинолин превращается в 2-оксид (см. разд. 16.5.5.4). Деградационное окисление часто можно использовать для различия производных хинолина и изохинолина, так как образование антраниловой кислоты или ее производных возможно только из производных хинолина, в то время как получение фталимида или фталевой кислоты указывает на изохинолиновую природу исходного соединения.

### 16.5.4.5. Восстановление изохинолинового цикла: декагидро-, тетрагидро- и дигидроизохинолины

Изохинолин устойчивее к восстановлению, чем хинолин, что повышает возможность селективного восстановления его заместителей, например нитро-, винильной группы или галогена без разрушения ядер.

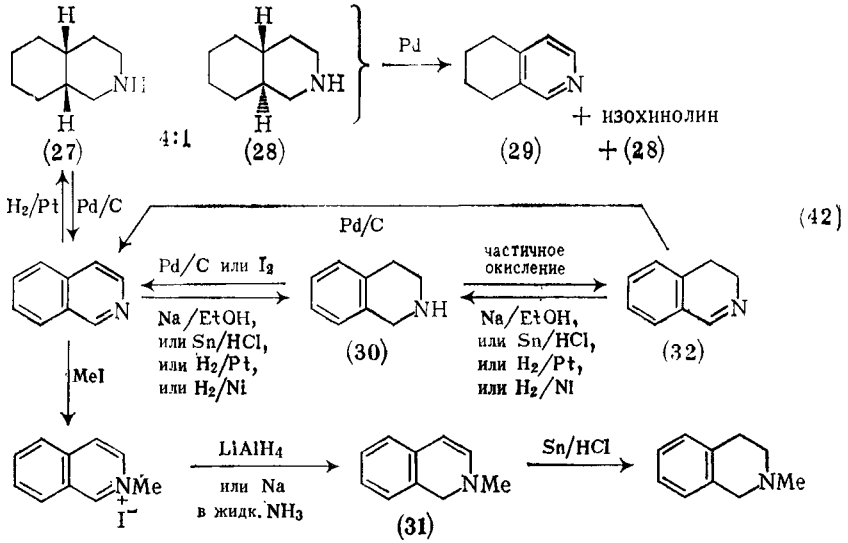
#### *(1) Декагидроизохинолины*

Жесткое гидрирование при 450 °C приводит к полному разрушению изохинолинового цикла. Однако в растворе уксусной кислоты, содержащей минеральную кислоту, изохинолин может быть количественно восстановлен [27] водородом над платиновым катализатором в смесь *цис-* (**27**) и *транс-* (**28**) -декагидроизохинолинов в соотношении 4 : 1. Из этой смеси *цис*-изомер можно выделить

дробной кристаллизацией пикратов, а *транс*-изомер — избирательным дегидрогенированием *цис*-изомера над палладием, когда он остается наряду с менее сильным основанием — 5,6,7,8-тетрагидроизохинолином (29) и изохинолином {схема (42)}.

### *(2) Тетрагидроизохинолины*

Прямым гидрированием изохинолина 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин получить нельзя, так как гетероциклическое ядро гидрируется легче ароматического. Однако, как указано выше, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин образуется путем избирательного дегидрирования декагидроизохинолинов [27]. 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (30) представляет интерес, поскольку его можно синтезиро-




вать по методу Пикте-Шпенглера. Его можно также получить восстановлением изохинолина натрием в спирте, оловом в хлороводородной кислоте и осторожным гидрированием над платиной, никелем Ренея или медно-хромовым катализатором. Дегидрированием при нагревании с платиной на угле [28] или химически — окислением подом, его можно вновь превратить в изохинолин. В противоположность соответствующему тетрагидрохинолину, являющемуся вторичным ароматическим амином, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин является более основным вторичным алифатическим амином.

### *(3) Дигидроизохинолины*

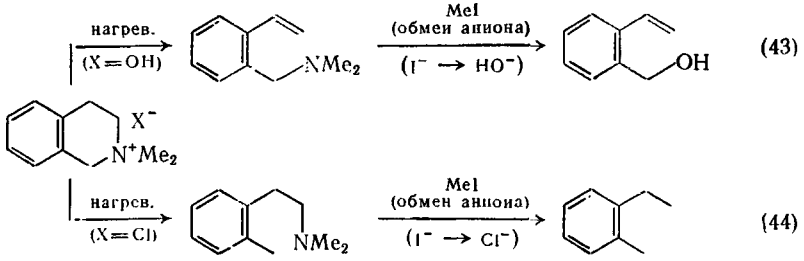
1-Замещенные 1,2-дигидроизохинолины (31) образуются как продукты присоединения к изохинолину алкиллития {см. схему (27)}, а также по методу Рейссерта {см. схему (17)}. Они пред-



ставляют собой реакционноспособные неустойчивые соединения, которые полимеризуются и легко окисляются на воздухе. Их можно получить восстановлением четвертичных изохинолиниев алюмогидридом лития [29] или натрием в жидком аммиаке. Оловом и HCl они восстанавливаются до 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов. 3,4-Дигидроизохинолины (32) представляют интерес, поскольку они синтезируются по методу Бишлера-Напиральского. Они устойчивы к действию кислот, и многие из них могут быть очищены перегонкой, хотя 1-фенилпроизводное при перегонке при 340—345 °C диспропорционирует [30], а 1-бензилпроизводное при нагревании с KOH при 200 °C дает изохинолин и толуол. В общем случае, 3,4-дигидроизохинолины могут быть превращены в изохинолины химическим окислением или, что лучше, дегидрированием палладием на угле [23]. Восстановление оловом или цинком в разбавленной кислоте дает 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин. В частности, они были получены частичным окислением тетрагидроизохинолинов {см. схему (42)}.

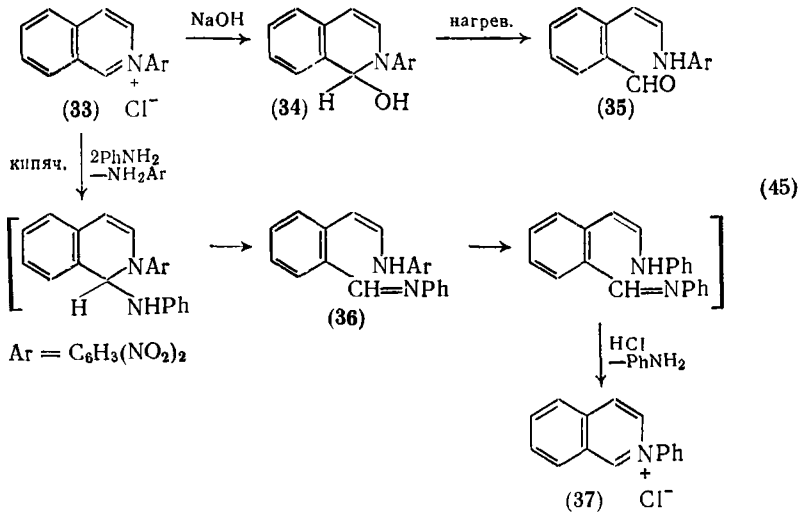
### 16.5.4.6. Реакции размыкания цикла

Размыкание цикла при реакциях окисления и восстановления было описано выше (см. разд. 16.5.4.4 и 16.5.4.5). Исчерпывающее метилирование по Гофману {схема (43)} приводит к размыканию 2,3-связи, а по Эмде {схема (44)} — к размыканию 1,2-связи, как показано на примере 2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиния.




Кватернизация изохинолина электрофильными заместителями, например такими, как 2,4-динитрофенил, приводит к (33), превращаемому действием гидроксида натрия в оранжевое карбинольное основание (34), которое дает красно-фиолетовый таутомерный ациклический альдегид (35). Этот процесс подтвержден данными ИК-спектров, так как в спектре карбинольного основания (34) имеется полоса поглощения, характерная для группы OH, а в спектре альдегида (35) — полосы групп NH и CHO. Если четвертичную соль (33) кипятить с анилином, то размыкание цикла дает анил (36). Последний после обмена аминной функции в винильной боковой цепи (замена 2,4-динитрофенильной группы на фенильную в результате дальнейшего кипячения с избытком анилина)

может вновь циклизоваться в 2-фенилизохинолинийхлорид, который нельзя получить прямой кватернизацией {схема (45)}.




(45)

## 16.5.5. ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

### 16.5.5.1. Нитросоединения и -сульфоновые кислоты

Замещающие группы в нитроизохинолинах и изохинолинсульфоновых кислотах сохраняют свою обычную реакционную способность. Нитрогруппу можно селективно восстановить в аминогруппу действием железа в разбавленной уксусной кислоте, оловом в HCl или каталитическим гидрированием. Хотя нитрозаместители и снижают основность изохинолина, мононитропроизводные растворимы в кислотах и могут быть кватернизованы. Однако динитропроизводные уже не дают устойчивых солей и не реагируют с алкилгалогенидами.

Изохинолинсульфоновая-5 кислота щелочным плавлением может быть превращена в соответствующее гидроксисоединение, однако в силу обедненности изохинолинового цикла электронами сульфогруппа не удаляется при кислотном гидролизе.

### 16.5.5.2. Галогенпроизводные

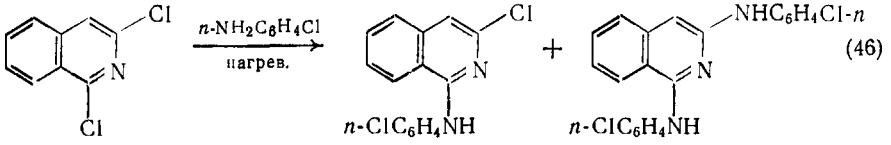
В дополнение к описанному выше прямому галогенированию изохинолина следует отметить, что многие его галогенпроизводные могут быть получены из соответствующих аминопроизводных по Зандмейеру (через соли диазония). 1-Бромизохинолин образуется при действии трибромида фосфора на изохинолон-1 (2*H*). Бром в карбоциклическом ядре или в положении 4 может быть замещен на цианогруппу при нагревании с цианидом меди (I). Наибо-



*Таблица 16.5.3. Константы скорости реакции замещения хлора в изомерных хлорхинолинах и хлоризохинолинах при реакции с этилатом натрия при 20 °C [31]*

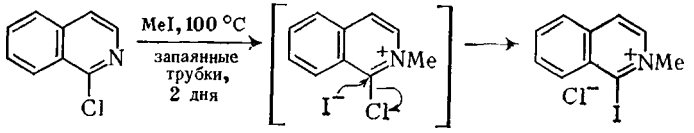
| Хлорпроизводное | $k$, моль$^{-1}\cdot$с$^{-1}$ | Хлорпроизводное | $k$, моль$^{-1}\cdot$с$^{-1}$ |
|---|---|---|---|
| 1-Хлоризохинолин | $6{,}9\cdot10^{-7}$ | 2-Хлорхинолин | $6{,}3\cdot10^{-7}$ |
| 4-Хлорхинолин | $6{,}5\cdot10^{-7}$ | 3-Хлоризохинолин | $1{,}2\cdot10^{-11}$ |

лее значительное отличие в реакционной способности 1- и 3-галогенпроизводных изохинолина проявляется при сравнении констант скорости их реакции с нуклеофильными реагентами, такими как алкоголяты или амины. Как видно из данных табл. 16.4.3 для хлорпроизводных изохинолина, 1-хлоризохинолин имеет константу скорости, сходную с константами 2- и 4-хлорхинолинов, но почти в 50 000 раз более реакционноспособен, чем 3-хлоризохинолин. Хлор в положении 1 и 3 может быть успешно замещен [33] {схема (46)}. Повышение реакционной способности по отно-




(46)

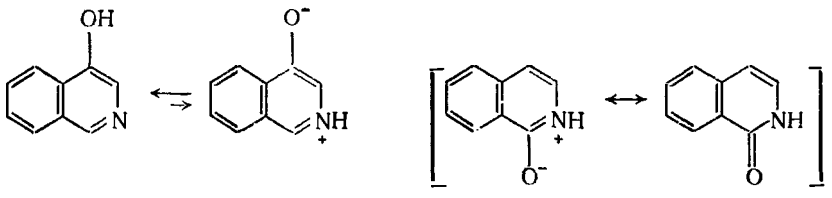
шению к нуклеофилам достигается образованием катиона хлоризохинолиния, что показано на примере замены хлора на иод, когда 1-хлоризохинолин кватернизуется метилиодидом {схема (47)}.




(47)

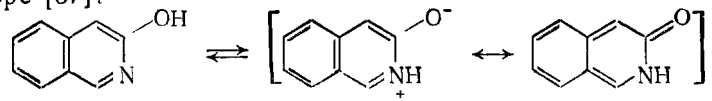
### 16.5.5.3. Гидроксиизохинолины (изохинолинолы и изохинолоны)

Прямой синтез некоторых изохинолонов и образование изохинолона-1(2*H*) (изокарбостирила) при нуклеофильном замещении изохинолина обсуждались выше; получение изокарбостирила из 2-оксида изохинолина описано в разд. 16.5.5.4. В растворе гидроксиизохинолины существуют в виде равновесной смеси таутомерных изохинолинолов и изохинолонов [35]. 4-, 5-, 6-, 7- и 8-гидроксиизохинолины обладают типичными фенольными свойствами в силу преобладания гидроксиформ таутомеров над *N*-протонированной амидной или цвиттерионной формами, как показано на примере 4-гидроксиизохинолина (38) и (39). Поэтому 4-гидроксиизохинолин,



(38) (39) (40) (41)

а также 5- и 7-изомеры не могут быть формулированы как изохинолоны типа (**41**), и фенольные изомеры обычно изображают как изохинолинолы. Напротив, 1-гидроксиизохинолин почти полностью существует [35в] в амидоформе изохинолона как гибрид структур (**40**) ↔ (**41**), $pK_T = 4{,}85$. С этой точки зрения изохинолиновые соединения аналогичны соответствующим производным хинолина. Однако равновесие между двумя таутомерными формами 3-изомера хорошо сбалансировано [46а] ($pK_T \approx 0$), хотя заместитель и находится в α-положении к атому азота. Это связывают с «фиксацией связи», и сравнение УФ-спектра со спектрами соединений, имеющих строго фиксированные структуры, указывает на то, что бесцветная форма изохинолинола (**42**) преобладает в растворителях, не содержащих гидроксильную группу, а желтая форма изохинолона (**43**) ↔ (**44**) преобладает в водном растворе [37].



(42) (43) (44)

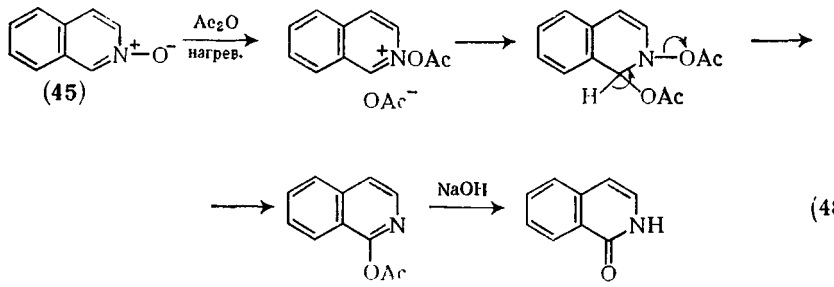
Здесь преимущество амидной структуры компенсирует потерю бензоидного характера карбоциклического ядра. В растворе смеси спирта и хлороформа концентрация обоих таутомеров сопоставима. Гидроксильные группы изохинолинолов (или реагентов, используемых для синтеза изохинолинов) часто защищают превращением в бензиловые эфиры, которые устойчивы в условиях, какие требуются для проведения реакции Бишлера-Напиральского, но могут быть легко удалены впоследствии гидрогенолизом.

### 16.5.5.4. Изохинолин-*N*-оксид

При реакции с органическими пероксикислотами (например, с перуксусной кислотой) или пероксидом водорода изохинолин дает *N*-оксид (изохинолин-2-оксид), что типично для третичных аминов. Особое значение этих производных в химии пиридина и хинолина связано в основном с большей активацией положения 4 каждого из этих соединений к воздействию как электрофильных, так и нуклеофильных реагентов, что часто позволяет получать такие соединения, которые невозможно получить из исходных гетероциклических оснований. В случае изохинолин-*N*-оксида это

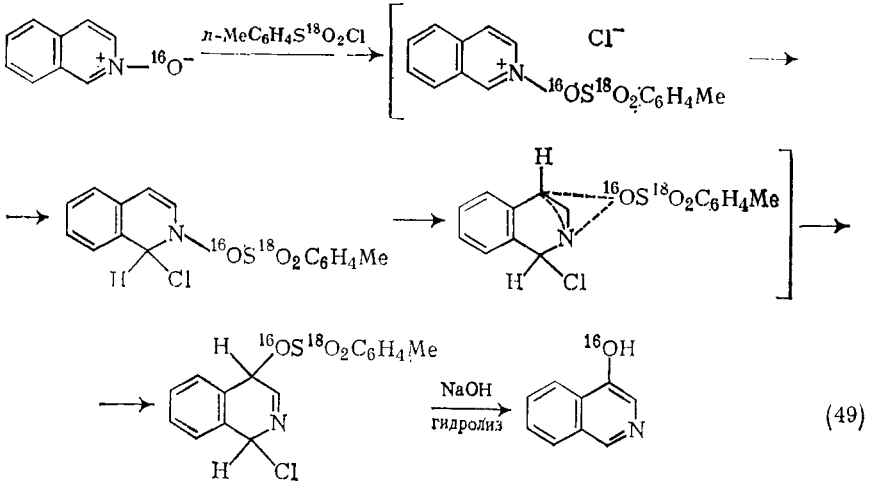


оказывается невозможным, так как соответствующее положение (γ- по отношению к атому азота) участвует в сочленении циклов (положение 8а). Поэтому изохинолин-*N*-оксид не имеет столь большого синтетического применения, хотя, тем не менее, известен ряд перегруппировок в положениях 1 и 4 (но не 3). При нагревании изохинолин-*N*-оксида с ацетангидридом с последующим гидролизом первоначально образующегося соединения с выходом 60 % получают изохинолон-1(2*H*) [38] {схема (48)}. С *п*-толуолсульфохлоридом изохинолин-*N*-оксид дает 4-(*п*-толуолсульфо-



(45) (48)

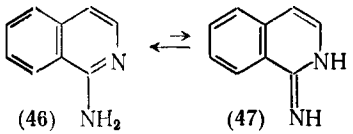
натный эфир, который после гидролиза превращается в 4-гидроксиизохинолин. Использование *п*-толуолсульфохлорида, меченного $^{18}O$, показало, что источником кислорода в 4-гидроксиизохинолине служит атом кислорода *N*-оксида [39] {схема (49)}.



(49)

### 16.5.5.5. Аминоизохинолины

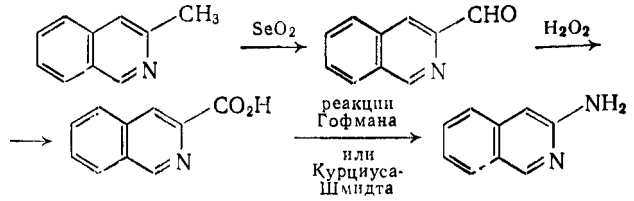
По тем же соображениям, какие высказывались в связи с аминохинолинами, все аминоизохинолины преимущественно [35г, 35б] существуют в амино- (**46**), но не в иминоформе (**47**), $pK_T = 3{,}8$ [36в].



(46) (47)

$pK_T = 3{,}8$

1-Аминоизохинолин является наиболее сильным основанием в ряду, $pK_T = 7{,}62$ [36в], 3-аминоизохинолин — наиболее слабым основанием, $pK_T = 5{,}0$. Известны все семь изомерных аминоизохинолинов. 1-Аминоизохинолин может быть получен прямым аминированием изохинолина (реакция Чичибабина). 3-Аминоизохинолин получают из 3-метилизохинолина по схеме (50).

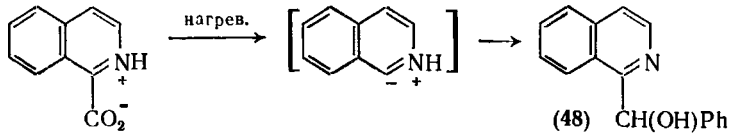


(50)

4-Аминоизохинолин получают из 4-бромизохинолина действием спиртового раствора аммиака или восстановлением 4-нитросоединения. 5-, 6-, 7- и 8-Аминоизохинолины готовят восстановлением соответствующих нитропроизводных или из гидроксипроизводных по реакции Бухерера.

### 16.5.5.6. Изохинолинкарбоновые кислоты и родственные соединения

Изохинолинкарбоновую-1 кислоту можно получить из производного Рейссерта при действии сильной кислоты (см. разд. 16.5.4.1). Изохинолинкарбоновую-3 кислоту готовят окислением 3-метилизохинолина {см. схему (50)} или прямым синтезом. Другие изомерные кислоты обычно получают гидролизом соответствующих нитрилов. Если карбоксильная группа находится в гетероциклическом ядре, то кислоты можно декарбоксилировать нагреванием свободных кислот или их серебряных солей. В кипящем бензальдегиде илид, образующийся при декарбоксилировании изохинолинкарбоновой-1 кислоты, может быть уловлен {схема (51)}.



(48)

(51)

### 16.5.5.7. Альдегиды и кетоны ряда изохинолина

Синтетические методы, включая электрофильное замещение, такие как реакции Фриделя-Крафтса и Гаттермана-Коха, широко применяемые для получения ароматических альдегидов, не могут



быть использованы для получения π-обедненных гетероциклов, таких как изохинолин. Как и в случае хинолина, изохинолинкарбоксальдегид-3 был получен [40] окислением 3-метилизохинолина диоксидом селена {см. схему (50)}. Дальнейшее окисление альдегида пероксидом водорода приводит к соответствующей пероксикислоте, в свою очередь превращающейся в изохинолинкарбоновую-3 кислоту.

Ацилизохинолины получены кетонным расщеплением β-кетоэфиров, образующихся при конденсации эфиров изохинолинкарбоновых кислот с этилацетатом по Кляйзену. Реакция Фриделя-Крафтса также может быть использована для получения изохинолилариларилкетонов, если в качестве ацилирующего агента применять хлорангидриды изохинолинкарбоновых кислот. 1-Ацилизохинолины могут быть получены прямым гомолитическим замещением {см. схему (36), разд. 16.5.4.2}.

### 16.5.6. АЛКАЛОИДЫ РЯДА ИЗОХИНОЛИНА

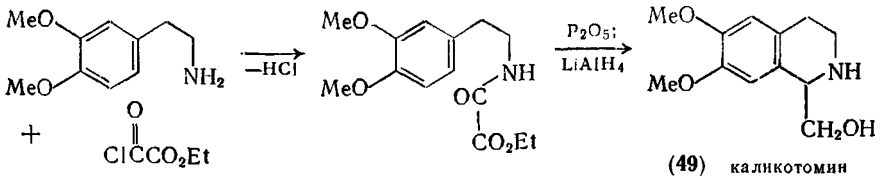
Применение производных изохинолина в химии и промышленности невелико. Однако эта гетероциклическая система служит структурным компонентом большого числа природных алкалоидов. Большой класс соединений, алкалоиды ряда изохинолина, подразделяется на многие группы, и кроме того, эта структурная единица входит в структуру еще более сложных алкалоидов, которые обычно уже не относятся к семейству «изохинолиновых» [например, в состав морфина (**62а**) и кодеина (**62б**)].

Структурное звено фенилэтиламина, присущее изохинолиновым алкалоидам, присутствует также в ароматических аминокислотах — фенилаланине и тирозине, которые являются предшественниками в биосинтезе алкалоидов [43]. Этот вопрос исследовали многие ученые, в том числе Винтерштейн и Трайер, Робинсон и Бартон. Выделение и установление строения этих алкалоидов представляет собой одно из крупнейших достижений органической химии. Данное краткое описание некоторых алкалоидов ряда изохинолина преследует цель показать, как эти исследования способствовали развитию органической химии в целом и, в частности химии гетероциклических соединений.

Некоторые из простейших алкалоидов ряда изохинолина, входящих в группу производных тетрагидроизохинолина, встречаются в растениях семейства *Cactaceae*; примером здесь может служить каликотомин (**49**), синтезированный по методу Бишлера-Напиральского {схема (52)}.

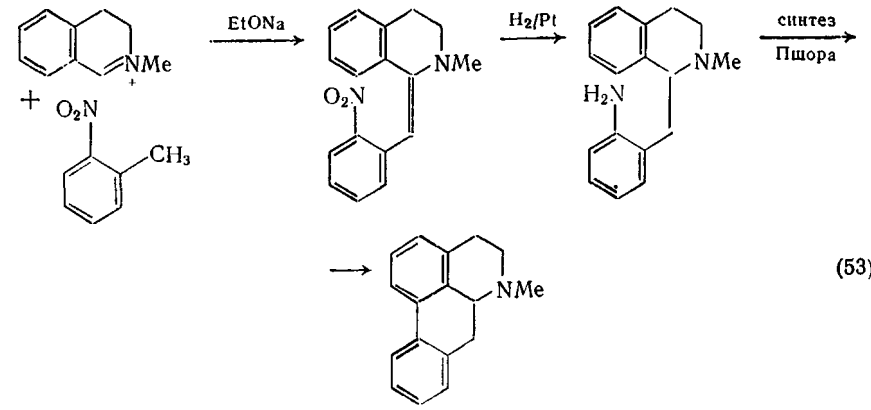
Группы бензилизохинолина и павина содержат полностью ароматический алкалоид папаверин (**5**), активный коронарный вазодилатор, синтез которого по методу Пикте-Гамса приведен на схеме (5). В группе апорфина, содержащей более пятидесяти оснований, дальнейшее замыкание цикла дает широко распространенную структурную единицу — тетрациклическое звено, присутствующее,

(52)



(49) каликотомин

например, в апоморфине (**50**), который был синтезирован по схеме (53) [44].

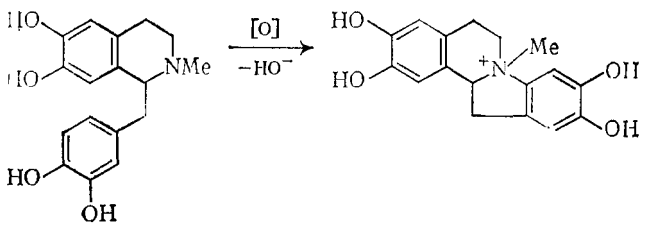


(50) апоморфин

Дибензопирроколиновые алкалоиды содержат восстановленную пирроколиновую (индолизиновую) циклическую систему наряду со структурой изохинолина. Робинсон с сотр. [45а] и Шопф с сотр. [45б], независимо друг от друга, синтезировали дибензопирроколиновое производное (**52**) окислением бензилизохинолинового алкалоида лауданосолина (**51**) {схема (54)}. Исследователи намеревались синтезировать соединение с циклической системой апоморфина (**53**), однако замыкание цикла вместо ожидаемого в положение 8 карбоциклического ядра прошло от углерода к азоту. Минуло около 20 лет, прежде чем из австралийского кустарника *Cryptocaria bowiei* (семейства Lauroсaca) были выделены два алкалоида и установлено, что они содержат скелет, аналогичный соединению (**52**), например алкалоид криптаустолин (**54**).

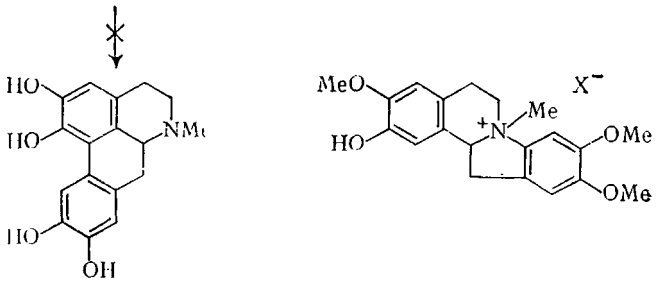
Около 35 соединений объединяет группа протоберберина, содержащая в основе тетрациклическую структуру, присутствующую в тетрагидропальматине (**55**), который был синтезирован по схеме (55) [46]. Кроме изохинолинового звена алкалоиды этой группы содержат восстановленную систему хинолизина. Некоторые представители алкалоидов этой группы содержат кватернизованный атом азота, образуя дигидродибензохинолизиниевую систему, примером может служить алкалоид берберин (**56**).



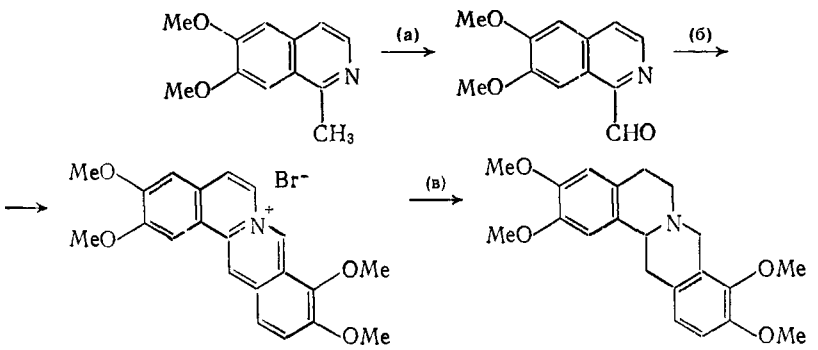


(51)

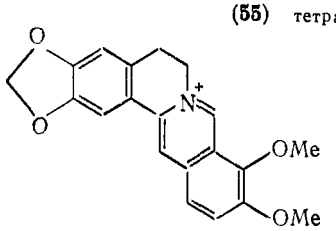
(54)



(53) (54) криптаустолин



(55) тетрагидропальматин

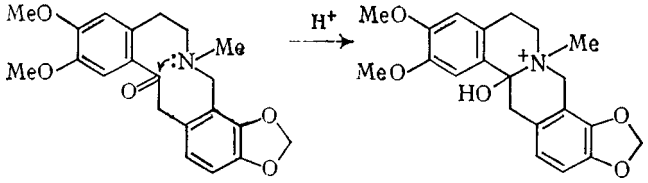


(56) берберин

(а) $SeO_2$; (б) $NH_2OH$; 2,3-$(MeO)_2C_6H_3CH_2Br$; $H^+$; (в) $H_2/Pt$

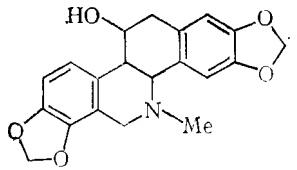
Интересным примером алкалоидов группы протопина служит криптопин (**57**). Он содержит 10-членный цикл; спектральные данные подтверждают наличие трансаннулярного взаимодействия между атомом азота и углеродом карбонильной группы [ν(C=O)

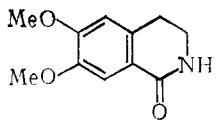
1675 $см^{-1}$, что соответствует поглощению амидной группы, вместо 1693 $см^{-1}$ для арилкетона]. При протонировании {схема (56)} полоса поглощения карбонильной группы исчезает, что указывает на образование пентациклической структуры **(58)**.



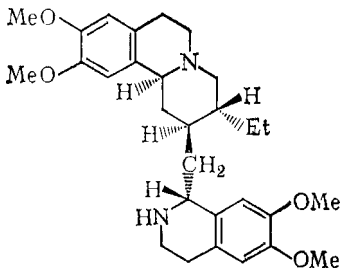
(56)

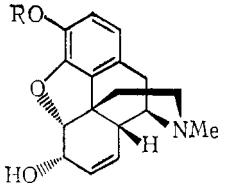
**(57)** криптопин **(58)**





**(59)** хелидонин **(60)** коридальдин





**(61)** эметин **(62а)** R = H, морфин
**(62б)** R = Me, кодеин

Алкалоиды группы бензофенантридина включают хелидонин **(59)** и другие представители, которые обладают полностью ароматической структурой. Коридальдин **(60)** относится к небольшой группе изохинолоновых алкалоидов, которые, по-видимому, образуются в растениях в результате окислительной деградации более сложных бензилизохинолинов. Представителем алкилоидов группы эпикакуана служит эметин [61], содержащий систему гидрированного бензо[*a*]хинолизина. Морфин **(62а)** и кодеин **(62б)** являются производными фенантрена. Они относятся к группе морфиновых алкалоидов, но так же как и эметин, их структура содержит и бициклическую систему изохинолина.

## *Литература*


1. (а) *R. H. F. Manske*, Chem. Rev., 1942, **30**, 145; (б) *F. W. Bergstrom*, ibid., 1944, 35, 77; (в) *W. J. Gensler* in «Heterocyclic Compounds», ed. R. C. Elderfield. Wiley, New York, 1952, chapter 2, p. 344; (*В. Генслер.* В кн.: Гетероциклические соединения./Под ред. Р. Элдерфильда. Издатинлит. М.: 1955, т. 4, с. 264); (г) S. F. Dyke, in «Rodd's Chemistry of Carbon Compounds», ed. S. Coffey, Elsevier, Amsterdam, 2nd., 1976, Vol. 4F, p. 357.
2. *W. M. Whaley and T. R. Govindachari*, in «Organic Reactions», ed. R. Adams, Wiley, New York, 1951, vol. 6, (а) p. 74, (б) p. 151. (*В. М. Уэлли, Т. Р. Говиндачари.* Орг. реакции. Издатинлит. М., 1953, Т. 6, (а) с. 98, (б) с. 177).
3. *W. M. Whaley and W. H. Hartung*, J. Org. Chem., 1949, **14**, 650.
4. *N. Itoh and S. Sugasawa*, Tetrahedron, 1957, **1**, 45.
5. *H. R. Snyder and F. X. Werber*, J. Amer. Chem. Soc., 1950, **72**, 2962.
6. *A. McCoubrey and D. W. Mathieson*, J. Chem. Soc., 1949, 696.
7. *R. F. Nystrom and W. G. Brown*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 3738.
8. *A. Pictet and A. Gams*, Ber., 1909, **42**, 2943.
9. *A. Picter and T. Spengler*, Ber., 1911, **44**, 2030.
10. *J. S. Buck and W. S. Ide*, J. Amer. Chem. Soc., 1934, **56**, 1769; 1937, **59**, 726.
11. *P. Gams, A. O. Fitton, J. R. Frost, M. M. Zakaria, and G. Andrew*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 889.
12. *W. J. Gensler*, in Ref. 2, p. 191.
13. *R. H. F. Manske and M. Kulka*, Canad. J. Res., 1949, **27B**, 161.
14. *E. Schlittler and J. Muller*, Helv. Chim. Acta, 1948, **31**, 914.
15. *A. T. Amos and G .G. Hall*, Mol. Phys., 1961, **4**, 25.
16. *F. Genet*, Bull. Soc. Fr. Mineral Cryst., 1965, **88**, 463.
16а. *P. J. Black and M. L. Hefferman*, Austral. J. Chem., 1966, **19**, 1287.
16б. *R. J. Pugmire, D. M. Grant, M. J. Robbins, and R. K. Robbins*, J. Amer. Chem. Soc. 1969, **91**, 638.
16в. *P. J. Black and M. L. Hefferman*, Austral. J. Chem., 1969, **19**, 1287.
16г. *A. G. Osborne*, City University, London, частное сообщение.
17. См. гл. 16.4, сс. 35.
18. *R. D. Brown and R. D. Harcourt*, Tetrahedron, 1960, 8, **23**.
19. *M. J. S. Dewar and P. M. Maitlis*, J. Chem. Soc., 1957, 2521.
20. *R. B. Moodie, K. Schofield and M. J. Williamson*, Chem. and Ind. (London), 1963, 1283.
21. *W. E. Knox and W. I. Grossmann*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 2172.
22. *F. Minisci and O. Porta*, Adv. Heterocyclic Chem., 1974, **16**, 123.
22а. *K. C. Bass and P. Nababsing*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 388.
23. *W. H. Mils and J. L. B. Smith*, J. Chem. Soc., 1922, 2724.
24. *H. Erlenmeyer, H. Baumann, and E. Sorkin*, Helv. Chim. Acta, 1948, **31**, 1978.
25. *C. E. Teague, Ir. and A. Roe*, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 688.
26. *S. Hoogewerff and W. A. Van Dorp*, Rec. Trav. chim., 1885, **4**, 285.
27. *B. Witkop*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 2617.
28. *E. Spath and A. Burger*, Ber., 1927, **60**, 704.
29. *H. Schmid and P. Harrer*, Helv. Chim. Acta, 1949, **32**, 960.
30. *W. Huckel and G. Graner*, Chem. Ber., 1957, **90**, 2017.
31. *G. Illuminati*, in Ref., **22**, 1964, vol. 3, p. 285.
32. *N. B. Chapman and D. Q. Russell-Hill*, J. Chem. Soc., 1956, 1563.
33. *R. D. Haworth and S. Robinson*, J. Chem. Soc., 1948, 777.
34. *N. I. Fisher and F. M. Hamer*, J. Chem. Soc., 1934, 1905.
35. *A. R. Katritzky and J. M. Lagowski*, in Ref. 22, 1963, vol. 1, (а) p. 311, (b) p. 335, (в) p. 350, (г) p. 404.
36. *J. Elquero, C. Marzin, A. R. Katritzky, and P. Linda*, Adv. Heterocyclic Chem. Suppl. 1, 1976, (а) 99, (б) 152, (в) 153.
37. *D. A. Evans, G. F. Smith, and M. A. Wahid*, J. Chem. Soc., (B), 1967, 590.
38. *M. M. Robinson and B. L. Robinson*, J. Org. Chem., 1956, **21**, 1337; J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 3443.
39. *S. Oae, T. Kitao, and Y. Kitaoka*, Tetrahedron, 1963, **19**, 827.
40. *C. E. Teague and A. Roe*, J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 688.
41. *J. J. Padbury and H. G. Lindwall*, J. Amer. Chem. Soc., 1945, **67**, 1268.
42. *M. Shamma*, in «Chemistry of the Alkaloids», ed. S. W. Pelletier, Van Nostrand Reinhold, New York, 1970, chapter 3, p. 31.
43. *I. D. Spenser*, in Ref. 42, chapter 21, p. 688.

44. *J. A. Weisbach, C. Burns, E. Macko, and B. Douglas*, J. Medicin, Chem., 1963, **6**, 91.
45. (a) *R. Robinson and S. Sugasawa*, J. Chem. Soc., 1932, 789; (б) *C. Schopf and K. Thierfelder*, Annalen, 1932, **497**, 22.
46. *C. K. Bradsher and N. L. Dutta*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 1145.

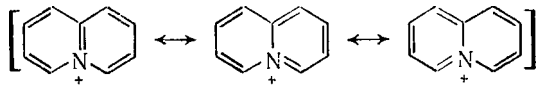
## 16.6. ХИНОЛИЗИНЫ И СОЛИ ХИНОЛИЗИНИЯ

*П. А. Кларе (The City University, London)*

### 16.6.1. ВВЕДЕНИЕ

#### 16.6.1.1. Циклические системы хинолизина и хинолизиния

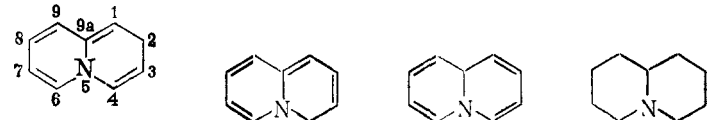
Катион хинолизиния [1, 13] интересен тем, что является одной из трех ароматических азанафталиновых циклических систем, изоэлектронных с нафталином, хинолином и изохинолином (см.



(1) (2) (3)

разд. 16.4.1.1). Поскольку атом азота находится в ангулярном положении цикла, полностью ароматическая структура может существовать только как мезомерный катион [(1) ↔ (2) ↔ (3)].

Для не полностью ароматических родоначальных хинолизинов возможны три структуры в зависимости от места локализации дополнительного атома водорода, а именно: 2*H*-хинолизин (**4**), 4*H*-хинолизин (**5**) и 9а*H*-хинолизин (**6**). Ни один из них не выделен в устойчивой форме, хотя и имеются некоторые доказатель-

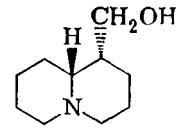


(4) (5) (6) (7)

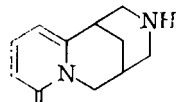
ства, что по крайней мере 4*H*-изомер может существовать как промежуточный продукт [2]; известен и ряд синтетических и встречающихся в природе производных. Ароматический катион хинолизиния [(1) ↔ (2) ↔ (3)] был синтезирован [3а], равно как и полностью гидрированный гетероалициклический третичный амин — хинолизидин (**7**) (см. разд. 16.6.2.3). В ранних работах хинолизины называли «пиридоколинами», а соли хинолизиния — «солями дегидрохинолизиния».

#### 16.6.1.2. Распространенность хинолизинов и солей хинолизиния в природе

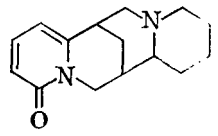
Хинолизиновая циклическая система встречается в ряде алкалоидов [4а], обычно в полностью восстановленной хинолизидиновой форме, например в лупинах, в семействе бобовых (*Leguminosae*), в частности. Примерами могут служить простые производные хинолизидина: лупинин (**8**) и (**13**), встречающийся в семенах лупина желтого, цитизин (**9**) — трициклический ядовитый алкалоид, содержащийся в декоративном кустарнике «золотой дождь», и анагирин (**10**), один из тетрациклических хинолизидиновых алкалоидов из лупинов, близкий к другим представителям этой группы. Супервирин (**11**), встречающийся в *Gelsemium sempervirens*, содержит ароматическую хинолизиниевую циклическую систему.



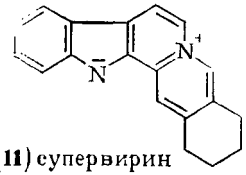
(**8**) лупинин



(**9**) цитизин

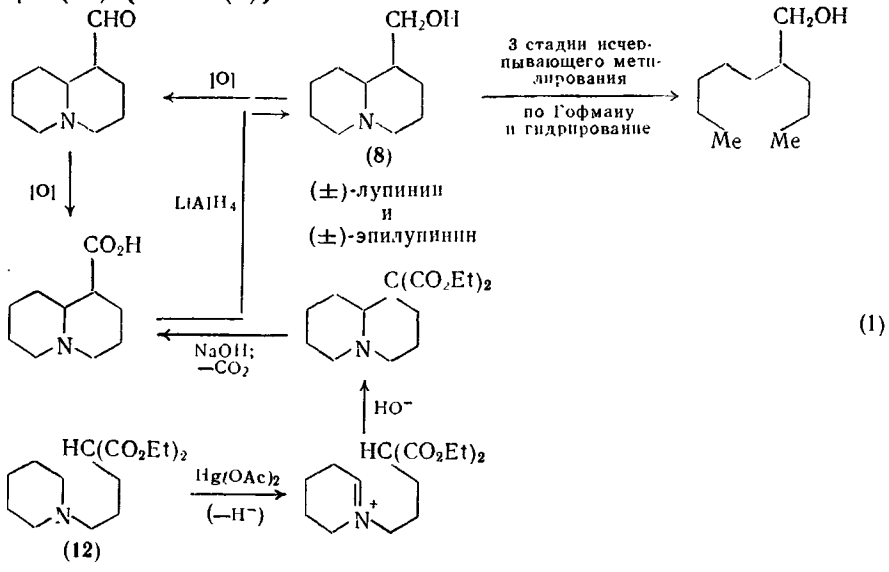


(**10**) анагирин



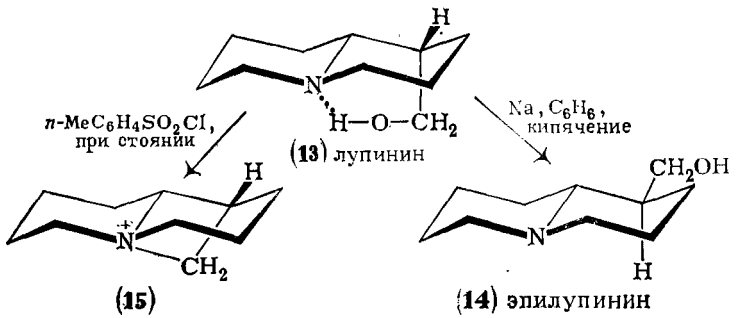
(**11**) супервирин

Наглядным примером изящества и сложности химии при изучении этих соединений может служить установление строения лупинина, осуществленное посредством химической деградации и подтвержденное полным синтезом (±)-лупинина и его диастереомера (±)-эпилупинина, исходя из замещенного малонового эфира (**12**) {схема (1)}.




(1)

При кипячении в бензольном растворе с натрием (±)-лупинин (13) эпимеризуется в эпилупинин (14). Это указывает на то, что первичная спиртовая группа в лупинине находится в структурно менее благоприятном аксиальном положении, что подтверждается проявлением водородной связи в ИК-спектре [см. (13)] и легкостью циклизации *п*-толуолсульфонильного эфира в (15) {схема (2)}.



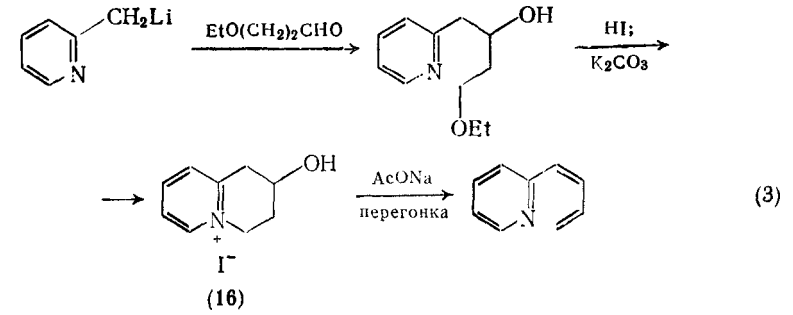

(2)

### 16.6.2. ХИНОЛИЗИНЫ

#### 16.6.2.1. Методы получения

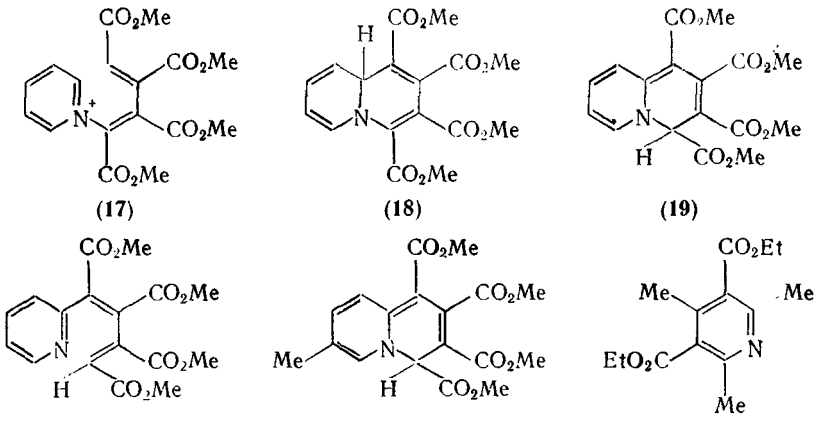
Попытки получить родоначальные хинолизины были безуспешными, например перегонка иодида 1,2,3,4-тетрагидро-2-гидроксихинолизиния (16) в присутствии ацетата натрия дала 2-бутадиенилпиридин [3а] {схема (3)}.

Дильс, Альдер и сотр. изучали реакции диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты с пиридином и другими N-гетероциклическими соединениями. В зависимости от условий реакции получались смеси продуктов; некоторые из них, полученные в эфире при комнатной температуре, оказались производными хинолизинов. При реакции с пиридином (с трудом) было выделено «лабильное» соединение красного цвета, которому была приписана структура (17), а также «стабильное» соединение желтого цвета, которому первоначально была приписана структура (18). Последующее исследование структур этих соединений, проведенное с использованием спектральных методов, в том числе спектров ЯМР [6—8] показало, что красное «лабильное» соединение в действительности является 1,2,3,4-тетраметоксикарбонил-9а*H*-хинолизином (18), а желтое «стабильное» — его 4*H*-изомером структуры (19). Обсуждалась также возможность представить его в виде изомера (20) с открытой цепью [8]. Это мнение основывалось на том, что в спектре ЯМР аналога «стабильного» соединения (21), полученного из 3-метилпиридина, сигналы протонов 7-метильной группы смещены в сторону слабых полей. Это свидетельствует о том, что метильная группа скорее присоединена к ароматическому пиридиновому ядру, как в модельном соединении (22), чем к неароматической структуре, как в (23). Однако такой же сдвиг протонов метильной группы возможен, если допустить резонанс сложноэфирной группы, как в (34) [5].




(16)

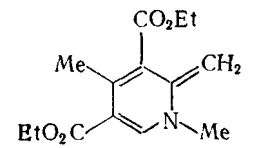
(3)



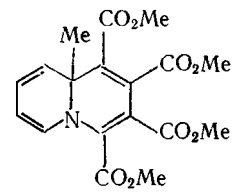
(17) (18) (19)



(20) (21) (22)



(23)

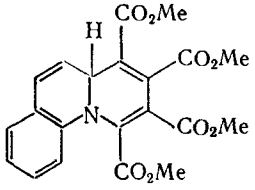


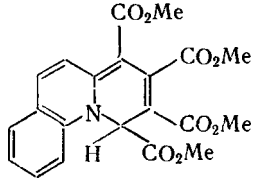
(24)

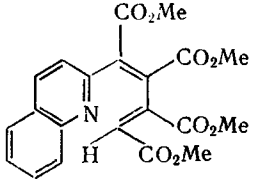
Если вместо пиридина применять 2-метилпиридин, то выделяемый продукт имеет строение 9а-метилсоединения (24), не способного к таутомеризации, что подтверждает первоначальное образование 9а*H*-изомера (18), который затем изомеризуется в более устойчивый 4*H*-изомер (19).

Аналогичные соединения Дильс и Альдер выделили при взаимодействии диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты с хинолином и изохинолином. Для выделенных «лабильного» и «стабильного» изомеров были предположены структуры, анало-

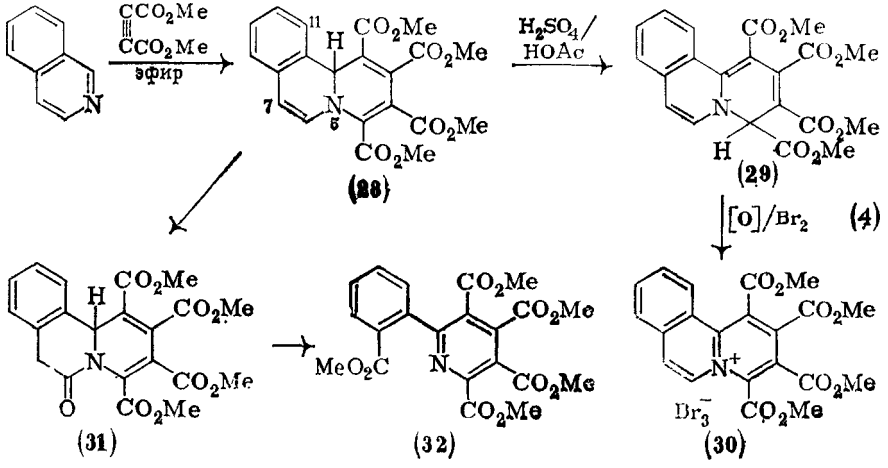
гичные (17) и (18), соответственно предположенным для пиридина. Повторное изучение этих соединений [9, 10] показало, что, как и при реакции с пиридином, «лабильное» соединение (которое в этом случае, как и предполагалось, легче выделить), является сложным эфиром 9а*H*-бензо[c]хинолизинтетракарбоновой-1,2,3,4 кислоты (25), а более «стабильное» соединение — его 4*H*-изомером (26). Возможность образования изомера с открытой цепью (27) обсуждалась и в данном случае [9], но были получены дальнейшие доказательства [10], в пользу хинолизиновой структуры (26), так как в кислом растворе наблюдается гипсохромный сдвиг в УФ-спектре, аналогичный известному для пиридиновых аналогов (18) и (19). Структура с открытой цепью (27) при протонировании должна была бы давать батохромное смещение, как это имеет место для производных хинолина (см. разд. 16.4.5.6). Гипсохромное смещение происходит при протонировании по С-3 [см. (37)].


(25)


(26)


(27)

Взаимодействие диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты с изохинолином [11] в эфире дает тетраметиловый эфир 11b*H*-бензо[a]хинолизинтетракарбоновой-1,2,3,4 кислоты (28). Хотя в этом случае соединение (28) и более стабильно, но оно является эквивалентом «лабильных» производных, образующихся из пиридина и хинолина. Кипячением в ксилоле или в смеси серной и уксусной кислот оно может быть превращено в 4*H*-изомер (29).



(31) (32) (30)



При действии брома 4*H*-изомер (29) окисляется в пербромид хинолизиния (30), в то время как 11b*H*-изомер (28) вначале окисляется до хинолизона (31), а затем размыкается с образованием производного пиридина (32) {схема (4)}.

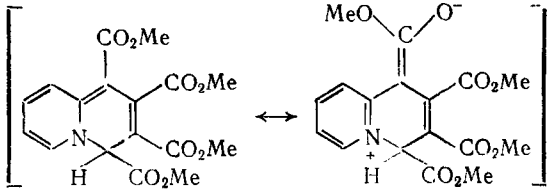
### 16.6.2.2. Свойства и реакции

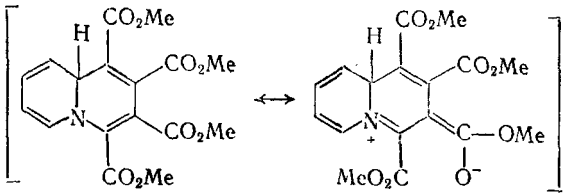
Бóльшая стабильность эфиров хинолизинтетракарбоновых кислот (18) и (19), по сравнению с незамещенными родоначальными соединениями, может быть объяснена наличием резонанса, включающего сложноэфирные группы в положениях 1 и 4, конъюгированные с атомом азота, как в [(33) ↔ (34)] и [(35) ↔ (36)], причем для 4*H*-изомера структура (34) имеет то дополнительное преимущество во вкладе, что сохраняет бензоидное кольцо.

Эфир 4*H*-хинолизина (19) является одноосновным основанием, дающим устойчивую соль с хлорной кислотой в метаноле. В отсутствие заместителя в положении 9 (например, метильной группы) протонирование протекает по атому углерода в положение 3. Это подтверждается УФ-спектром, который сходен со спектром 3,4-дигидрохинолизина, имеющего дополнительную двойную связь, конъюгированную с гетероароматическим ядром (37). Эфир 4*H*-хинолизина, замещенный в положение 9, протонируется по углеродному атому С-1; его спектры указывают на то, что дополнительная двойная связь не сопряжена с гетероароматическим ядром (38). С другой стороны, при нагревании с кислотами 9а*H*-хинолизины превращаются в протонированные 4*H*-изомеры, а с хлорной кислотой они непосредственно превращаются в перхлораты тетраэфиров хинолизиния, например (39). В этом случае протонирование по углероду в положение 3 привело бы к возникновению неблагоприятной структуры (40) с неароматическим распределением связей.

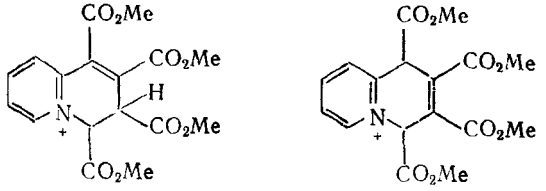
При нагревании лабильных 9а*H*-аддуктов с концентрированными щелочами они распадаются на исходные гетероциклические основания, в то время как 4*H*-аддукты в этих условиях дают 2-метилзамещенные основания. Так, аддукт (18) распадается с образованием пиридина, а аддукт (19) дает 2-метилпиридин.

Хинолизоны-2 и -4, которые являются конъюгатами оснований 2- и 4-гидроксихинолизиниевых кислот, также являются производными 2*H*- и 4*H*-хинолизина. Они существуют в виде резонансных структур с вкладом диполярных форм хинолизона-2 [(41) ↔ (42)]

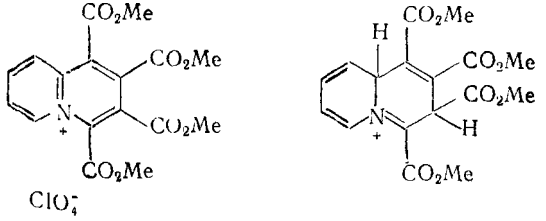

(33) (34)



(35) (36)



(37) (38)

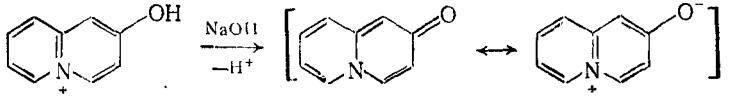


(39) (40)

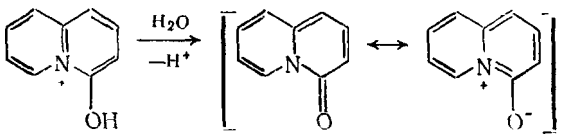
и хинолизона-4 [(**43**)↔(**44**)] {схемы (5) и (6)}. Депротонированные соли 1- и 3-гидроксихинолизинов существуют в виде цвиттерионов (**45**) и (**46**) {схемы (7) и (8)}.

### 16.6.2.3. Хинолизидин

Полностью гидрированный октагидрохинолизин, называемый хинолизидином (**7**), был получен из бромида 2-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолизиния [3б] серией реакций, приведенных на схеме (9). Он обладает свойствами, характерными для третичных



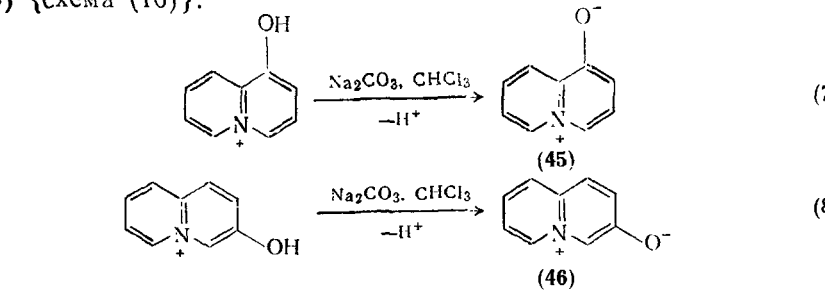
(**41**) (**42**) (5)



(**43**) (**44**) (6)



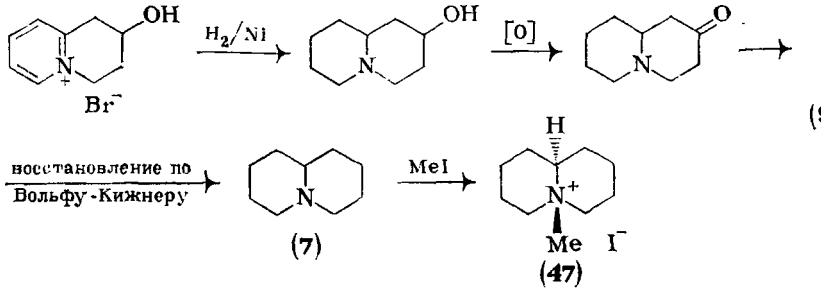
етероалициклических аминов. Протонирование дает катион хинолизидиния, а непосредственное метилирование ведет к соли *транс*-1-метилхинолизидиния (**47**). Соответствующий *цис*-изомер (**48**) может быть синтезирован циклизацией производного пиперидина (**49**) {схема (10)}.



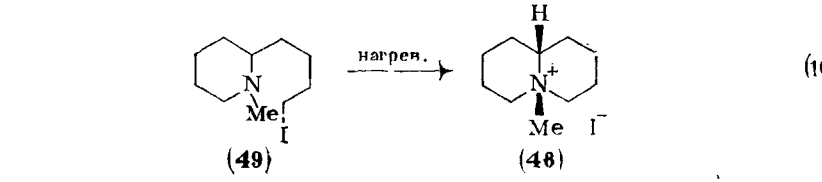
(**45**) (7)



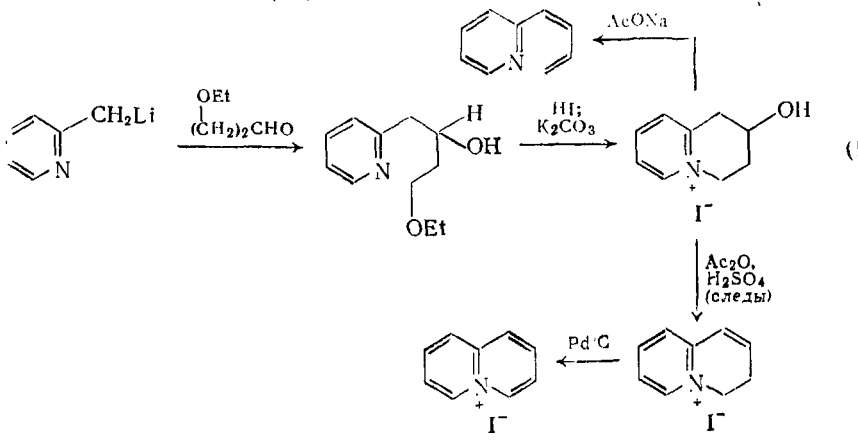
(**46**) (8)



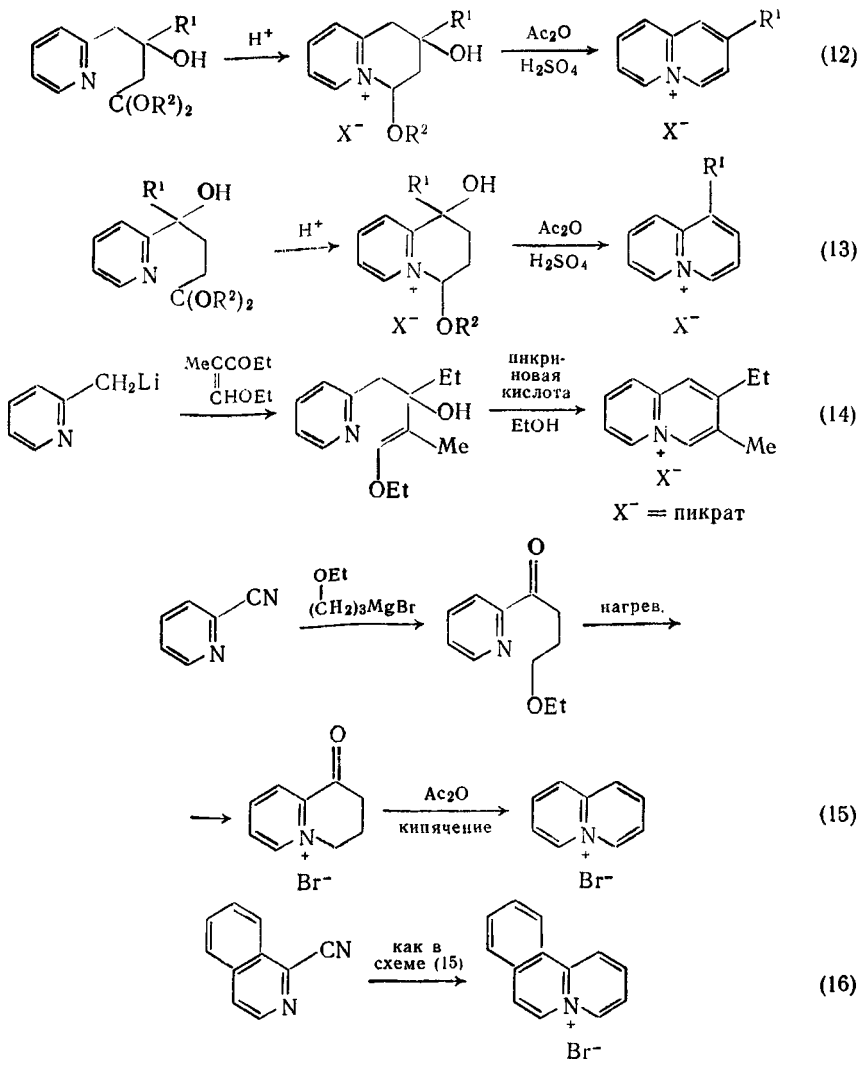
(9)



(**49**) (**48**) (10)



(11)




### 16.6.3. СОЛИ ХИНОЛИЗИНИЯ

#### 16.6.3.1. Методы получения

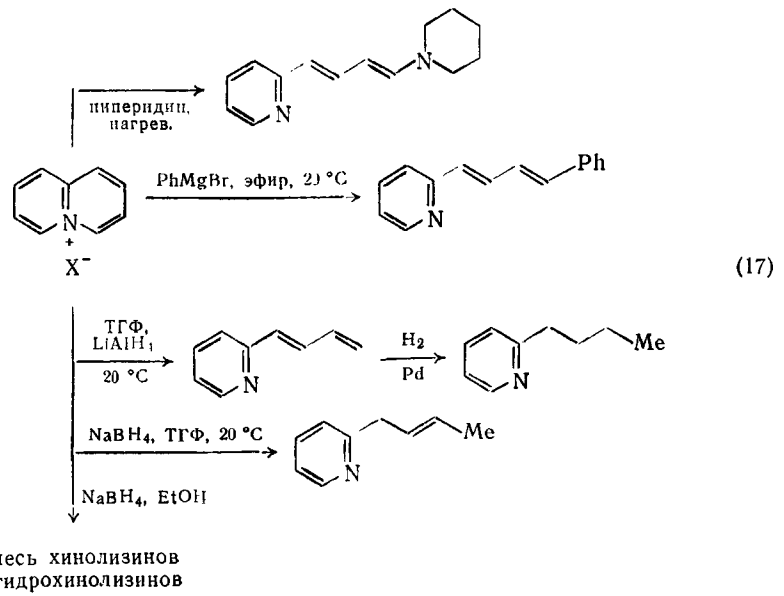
Вслед за первым, появившимся в 1951 г., сообщением о выделении катиона хинолизиния [14] был разработан ряд синтезов, исходивших из производных 2-бутилпиридина, в которых замыкание цикла достигалось атакой гетероциклического атома азота на соответствующим образом помещенный электрон-дефицитный атом углерода в боковой цепи [15, 16, 17а, 17б, 18] {схемы (11)—(15)}.



Метод Гловера и Джонса [17б] {схема (15)} удобен, универсален и был применен для получения солей как алкил-, так и арилхинолизиниев, замещенных в любом из возможных положений цикла. Исходя из 2-цианохинолина, 1- или 3-цианоизохинолинов могут быть получены также три возможные бензохинолизиниевые системы, например 1-цианоизохинолин дает соль бензо[*a*]хинолизиния {схема (16)}.

#### 16.6.3.2. Свойства и реакции

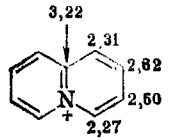
Соли хинолизиния являются растворимыми в воде кристаллическими веществами, которые трудно выделить из водных растворов, содержащих другие растворимые соли. Обычно они плавятся без разложения. УФ-спектр катиона хинолизиния очень похож на спектры нафталина, хинолина и изохинолина (см. табл. 16.4.3, разд. 16.4.3.2). По своим химическим свойствам соли хинолизиниев напоминают четвертичные соли пиридиниев, причем положения 1 и 3 соответствуют β-положениям пиридиниевой системы, а




положения 4 и 2 соответствуют α- и γ-положениям. Подобное сходство может быть распространено и на свойства простых производных. На диаграммах (**50**) и (**51**) приведены расчетные энергии локализации электронов $A(-\beta)$ для катиона хинолизиния, подсчитанные [19] для электрофильной и нуклеофильной атак (параметр кулона $h = 2$; резонансный параметр $k = 1$).

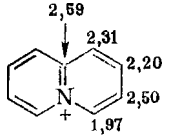
Как и ожидалось, соли хинолизиния не активны по отношению электрофильным реагентам, но легко взаимодействуют с нук-

леофильными реагентами по положению 4, что сопровождается размыканием цикла с образованием производных 2-бутилпиридина {схема (17)}. Соли пиридиния также претерпевают размыка-




(50)

для электрофильной атаки ($A_E$)




(51)

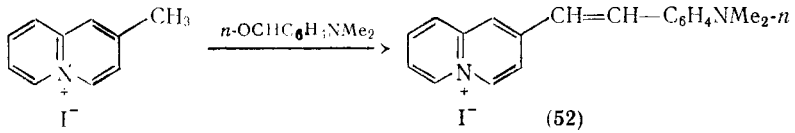
для нуклеофильной атаки ($A_N$)

ние цикла, если гетероциклический атом азота атакуется электроноакцепторной группой, например 2,4-динитрофенильной.

### 16.6.4. ПРОИЗВОДНЫЕ СОЛЕЙ ХИНОЛИЗИНИЯ

#### 16.6.4.1. Метильные производные

Как и большинство других производных солей хинолизиниев, метильные производные чаще получают прямым синтезом, чем реакциями замещения (см. раздел 16.6.2.1). Изомеры, содержащие метильную группу в положениях 2, 4, 6 или 8 (т. е. в α- или γ-положениях к атому азота), по реакционной способности сходны с 2- и 4-метилпиридинами; они легко депротонируются и образуют продукты конденсации с альдегидами и ароматическими нитрозосоединениями. Иодид 2-метилхинолизиния с *n*-диметиламинобензальдегидом дает иодид 2-(*n*-диметиламиностирил)хинолизиния (**52**) {схема (18)}.



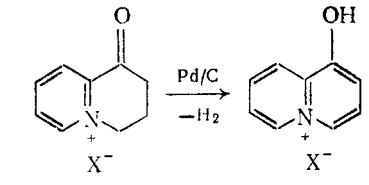

(18)

(52)

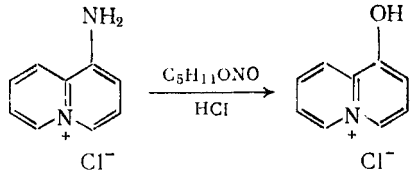
#### 16.6.4.2. Соли гидроксихинолизиниев

Соли гидроксихинолизиниев можно сравнить с гидроксипроизводными четвертичных солей пиридиния. 1- и 3-изомеры обладают фенольными свойствами и при депротонировании приобретают цвиттерионную структуру. 2- и 4-гидроксисоединения при депротонировании образуют хинолизоны, которые являются производными хинолизинов; они обладают амидными свойствами и имеют мезомерные структуры аналогично пиридонам {см. схемы (5)—(8)}. Примеры синтезов всех четырех солей моногидроксихинолизиниев приведены на схемах (19)—(24) [20, 20, 21а, 21б, 22, 23].

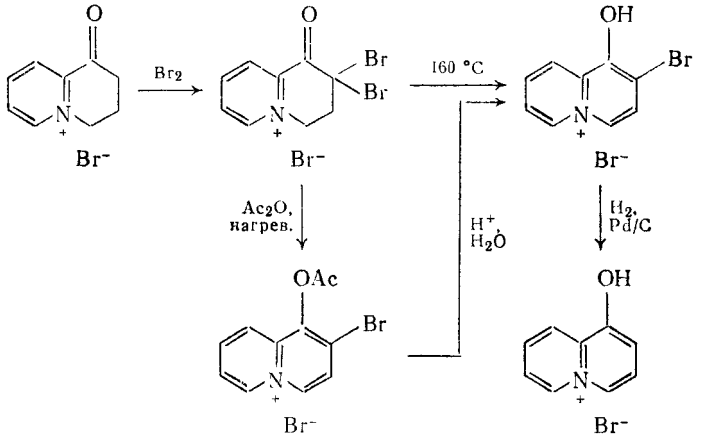




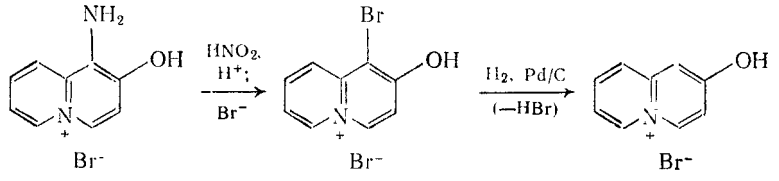

(19)



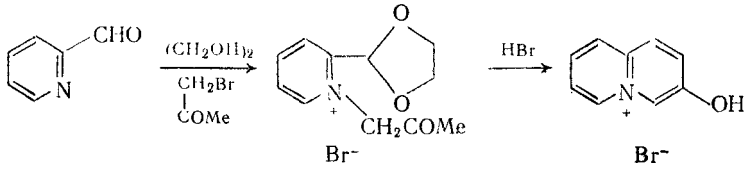

(20)



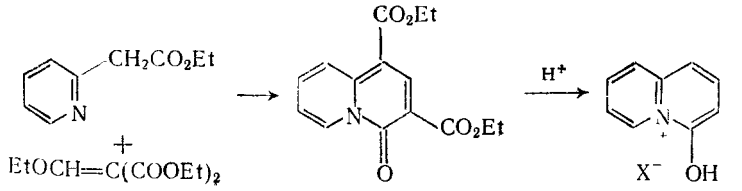

(21)




(22)

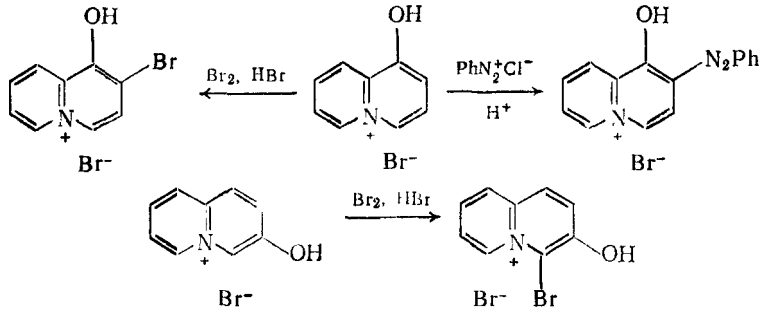



(23)




(24)

Фенольные свойства солей 1- и 3-гидроксихинолизиния иллюстрируются их реакциями замещения при действии брома или солей диазония {схемы (25) [21а, 24] и (26) [24]}.



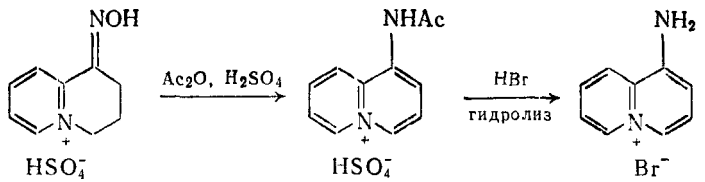

(25)




(26)

### 16.6.4.3. Соли аминохинолизиниев

Бромид 1-аминохинолизиния получен [20] из оксима 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолизиния {схема (27)}. Аминофункция в положении 1 обладает слабой основностью, и для ее диазотирования требуется применение пентилнитрита в спирте [20].

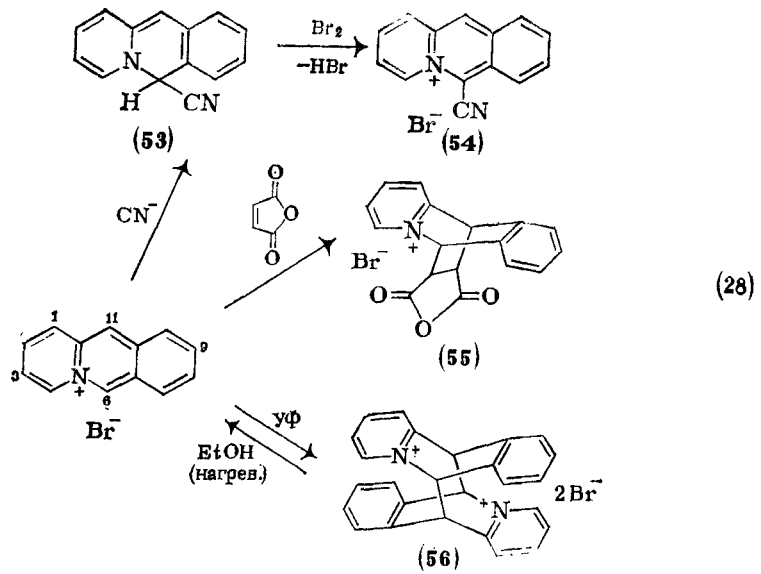



(27)

### 16.6.4.4. Соли бензохинолизиниев

Соли бензо[*a*]-, бензо[*b*]- и бензо[*c*]-хинолизиния могут быть синтезированы аналогично описанному выше (см. разд. 16.6.3.1). Они содержат хинолиниевую или изохинолиниевую функцию, сочлененную с хинолизиниевой системой. Эти дополнительные ароматические ядра повышают стабильность аддуктов, образующихся при реакциях с нуклеофилами [25]. Так, соль бензо[*b*]хинолизиния дает стабильные продукты присоединения с гидроксид- и цианид-ионом (**53**) и реагентами Гриньяра. Эти продукты присоединения часто можно окислить до полностью ароматических соединений, например (**54**) {схема (28)}. Сходство соли бензо[*b*]хинолизиния с антраценом проявляется также в образовании аддукта типа Дильса — Альдера (**55**), причем присоединение происходит по положениям 6 и 11 [26], а также в склонности к димеризации (**56**) под воздействием УФ-света [27]. При нагревании в этаноле димер распадается с образованием исходной соли мономера.






(28)

## *Литература*


1. *B. S. Thyagarajan*, (a) Chem. Rev., 1954, **54**, 1019, (б) Adv. Heterocyclic Chem., 1965, **5**, 291.
2. *T. Miyadera and Y. Kashida*, Tetrahedron Letters, 1965, 905.
3. (a) *V. Boekelheide and W. G. Gall*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 1832; (b) *V. Boekelheide and J. P. Lodge*, ibid., 1951, **73**, 3681.

4а. *R. K. Hill*, in «Chemistry of the Alkaloids», ed. S. W. Pelletier, van Nostrand Reinhold, New York, 1970, p. 414.

4б. *E. E. van Temelen and R. L. Foltz*, J. Amer. Chem Soc., 1960, **82**, 502.

5. *R. M. Acheson*, Ref. 1(b), 1963, vol. I, p. 143.
6. *L. M. Jackman, A. W. Johnson, and J. C. Tebby*, J. Chem. Soc., 1960, 1579.
7. *R. M. Acheson, G. A. Taylor, P. Higham, and R. E. Richards*, J. Chem. Soc., 1960, 1691.
8. *J. A. Elvidge and L. M. Jackman*, J. Chem. Soc., 1961, 859.
9. *E. E. van Tamelen, P. E. Aldrich, P. Bender, and G. Miller*. Proc. Chem. Soc., 1959, 309.
10. *R. M. Acheson, N. J. Earl, P. Higham, R. E. Richards, G. A. Taylor, and J. M. Vernon*, Proc. Chem. Soc., 1960, 281.
11. *R. M. Acheson and F. Hole*, J. Chem. Soc., 1962, 748.
12. *B. S. Thyagarajan*, см. сс. 1(б).
13. *Gurnos Jones*, in «The Organic Chemistry of Nitrogen», ed. N. V. Sidgwick, revised by I. T. Millar and H. D. Springall, Claredon Press, Oxford 1966, chapter 27, p. 762.
14. *A. G. Beaman*, Ph. D. Thesis, Harvard, 1951.
15. *V. Boekelheide and W. G. Gall*, Ref. 3(a).
16. *А. Н. Несмеянов, М. И. Рыбинская*, ДАН СССР, 1957, **116**, 63.
17. (a) *E. E. Glover, and G. Jones*, J. Chem. Soc., 1959, 1686; (б) ibid., 1958, 3021.
18. *A. Richards and T. S. Stevens*, J. Chem. Soc., 1958, 3067.
19. *R. M. Acheson and D. M. Goodall*, J. Chem. Soc., 1964, 3225.
20. *A. R. Collicut and G. Jones*, J. Chem. Soc., 1960, 4101.
21. (a) *A. Fozzard and G. Jones*, J. Chem. Soc., 1963, 2203; (б) ibid., 1964, 2760.

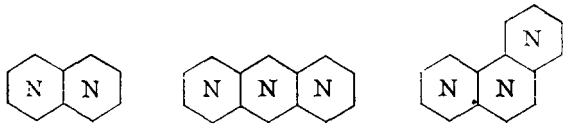
22. *E. Schraufstatter*, Angew. Chem., 1962, 74, 874.
23. *V. Boekelheide and J. P. Lodge*, (a), Ref. 3(b); (б) J. Org. Chem., 1954, 19, 499.
24. *P. A. Duke, A. Fozzard, and G. Jones*, J. Org. Chem., 1965, 30, 526.
25. *C. K. Bradsher and J. H. Jones*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 1938.
26. *C. K. Bradsher and T. W. G. Solomons*, J. Amer. Chem Soc., 1958, 80, 933.
27. *C. K. Bradsher, L. E. Beavers, and J. H. Jones*, J. Org. Chem., 1957, 22, 1740

## 16.7. МОНО- И ПОЛИАЗА-АНТРАЦЕНЫ И -ФЕНАНТРЕНЫ, НАФТИРИДИНЫ И ПОЛИАЗАНАФТАЛИНЫ

*Д. Г. Уибберлей (University of Aston, Birmingham)*

### 16.7.1. ВВЕДЕНИЕ

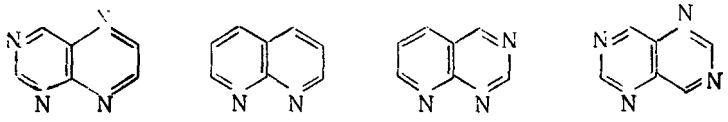
В этой главе рассмотрены гетероароматические циклические системы, представленные на схеме (1), число атомов азота в которых может быть равно 0, 1, 2, 3 или 4. *N*-Мостиковые гетеро-



(1)

циклы, хинолины, изохинолины, хиназолины, циннолины, фталазины и их бензопроизводные в эту главу не включены; им посвящены другие главы.

Теоретически может существовать около 60 полиазанафталинов и более 1000 полиаза-антраценов и -фенантренов, и это теоретическое множество достаточно быстро реализуется. Так, за недавние годы (по 1975 г.) указателями Chemical Abstracts охвачено более 200 значительных работ в этой области. Была упомянута 51 различная циклическая система, причем многие из них только лишь в единственной публикации. Несомненно, что основным побуждением для такого широкого распространения является продолжающийся поиск соединений, имеющих терапевтическое значение. В недавние годы в продажу поступало по крайней мере одно лекарственное средство, относящееся к наиболее интенсивно изучаемым циклическим системам, а именно, к птеридинам (1), 1,8-нафтиридинам (2), пиридо[2,3-*d*]пиримидинам (3) и пиримидо[5,4-*d*]пиримидинам (4) (ср. разд. 16.7.6). Очень большое число их производных и родственных циклических систем ежегодно синтезируется для хемотерапевтического и фармакологического изучения.



(1) (2) (3) (4)



На протяжении этой главы выдержана номенклатура и нумерация соединений в соответствии с рекомендациями IUPAC и с последующими их развитиями в публикациях Английского химического общества. Однако, надо все же сказать о предпочтительности применения «аза-номенклатуры», по сравнению с цифрами и буквами, широко применяемыми для обозначения граней слияния более простых гетероциклов. Так, большинство химиков гораздо охотнее используют названия 1,3,8-триазанафталин (3) и 1,3,5,7-тетраазанафталин (4), чем официально принятые для этих систем наименования, а в случае трициклических систем затруднения с наименованием еще усиливаются. Поэтому для большей ясности аза-номенклатура в этой главе также будет применяться, как это уже сделано даже в названии главы.

Учитывая большое число подлежащих обсуждению циклических систем, естественно, невозможно обсуждать их порознь. Поэтому способы получения и свойства рассматриваются без разделения на типы соединений, но раздельно обсуждаются, например, механизмы процессов образования связей, механизмы замещения или реакции размыкания циклов.

Опубликованы специальные обзоры, посвященные нафтиридинам [1], пиридопиримидинам [2], птеридинам [3], акридинам [4] и фенантридинам [5]. Кроме того, опубликованы менее обширные или менее доступные обзоры, посвященные диазабициклическим системам [6], 1,5-нафтиридинам [7], азаптеридинам [8], бензонафтиридинам [9], аналогам рибофлавина [10] и диуретически активным три- и тетра-азанафталинам [11]. Широко охвачена литература, посвященная гетероароматическим пяти- и шестичленным полициклическим соединениям за 1970—1971 гг. и 1972—1973 гг. [13] и в недавних Specialist Periodical Reports, а также Annual Reports of Chemical Society, где содержатся ссылки на важные новые синтезы и реакции.

### 16.7.2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА

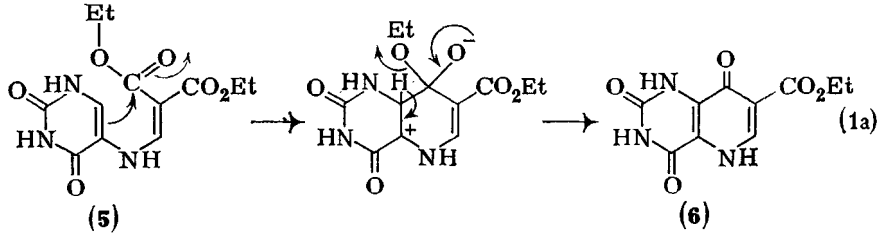
Пути синтеза, обсуждаемые в этой главе, классифицированы по положению, природе и механизму образования связи на стадии циклизации. Очень многие обсуждаемые здесь синтезы включают взаимодействие дифункциональных реагентов, при применении которых протекают реакции образования двух связей на одной и той же стадии. В этих случаях их классификация делается произвольно, в разделе описания той стадии, которая представляется более сложной.

#### 16.7.2.1. Электрофильная атака по С-атомам ядра

Этот тип синтеза очень гибок, применим к наибольшему числу гетероциклических систем, обсуждаемых здесь, но особенно широко применим к синтезам, связанным с получением *b* или *c*-конден-

сированных пиридинов. Предшественниками их служат хорошо известные реакции, часто именные, которые в течение многих лет применялись для синтеза нафталинов, хинолинов и изохинолинов. Структурным требованием к интермедиату является наличие у него электрофильной группы, расположенной на расстоянии четырех атомов от ароматического ядра со свободным *орто*-положением. Предшественниками таких интермедиатов являются ароматические амины или аминометильные производные, со свободным *орто*-положением. Так, синтезы типа Скраупа, Дебнера, Конрада-Лимпаха, Померанца-Фрича были распространены и на синтезы важных циклических систем, таких как нафтиридин [1, 14], пиридо[2,3-*d*]пиримидины [2, 15], акридины [16] и фенантридины [17]. Примеры синтеза менее распространенных или новых циклических систем с использованием различных электрофильных группировок включают синтезы пиримидо[4,5-*b*]хинолинов [18] и пиримидо[5,4-*b*]хинолинов [19] из соответствующих кислот, синтезы пиримидо[4,5-*c*]изохинолинов [20] из амидов, синтезы бензо[*b*]-1,8-нафтиридинов [21] из нитрилов и пиримидо[5,4-*g*]птеридина [22] из нитросоединения. Подходящий выбор реагента, катализатора и температуры для двухстадийной реакции, исходя из ароматического амина, может дать хорошие выходы целевого соединения, без необходимости выделения промежуточного продукта. Так, удобный синтез пиридо[2,3-*f*]хинолина был осуществлен, исходя из *м*-фенилендиамина и этилацетоацетата, двойной реакцией типа Конрада-Лимпаха [23].

Сдерживающим фактором служит сильная π-обедненность родоначальной циклической системы, что делает исходную аминогруппу или *орто*-положение кольца нереакционноспособными к атаке электрофилами. Теоретически действие несимметричного электрофила может привести к образованию двух продуктов, и N-атом ядра в *орто*-положении может альтернативно вести к N-мостиковым соединениям. Так, образование пиридо[2,3-*d*]пиримидина (6) из 4-(диэтоксикарбонилвиниламино)пиримидина (5) {(схема (1а)}, требует наличия в пиримидиновом ядре электронодонорной группы [24]. Из-за малой основности 4-аминогруппы

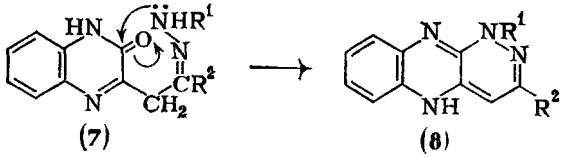



4-аминохинолин не циклизуется в условиях реакций Конрада-Лимпаха или Дебнера. Однако он реагирует с более электрофильным этоксиметиленмалоновым эфиром (ЭММЭ), ценным реагентом во всех подобных синтезах, и промежуточный 4-этоксикарбонилвиниламинохинолин циклизуется по богатому электронами положению 3 с образованием бензо[*h*]-1,6-нафтиридина [25]. Вообще $sp^2$-гибридизованный атом азота в цикле является лучшим нуклеофилом, чем атом углерода в цикле, и в тех реакциях, где возможны оба направления циклизации, N-мостиковые соединения образуются гораздо легче. Однако такие соединения более чувствительны как к гидролизу, так и к термическому размыканию цикла, поэтому подбор катализатора и температуры реакции может оказаться полезным для варьирования природы получаемого соединения. Так, 1,8-нафтиридины могут быть получены термической перегруппировкой пиридо[1,2-*a*]пиримидинов [26], а антиридиноны или пиримидо[4,5-*b*]-1,8-нафтиридины могут быть получены из 2-амино-1,8-нафтиридина.

Большое число биологически важных пиридо[2,3-*d*]пиримидинов синтезировано из 4-аминопиримидинов, содержащих оксо- или аминозаместители в положениях 2 и/или 6. В этих реакциях применяли несимметричные бифункциональные электрофилы, такие как кетоальдегид, несимметричный 1,3-дикетон, ацилацетат или пируват. Как и ожидалось, соединения получались предпочтительнее в результате атаки более реакционноспособной карбонильной функцией по положению 5 пиримидинового ядра, чем за счет атаки экзоциклической аминогруппы [2].

### 16.7.2.2. Нуклеофильная атака по С-атомам ядра

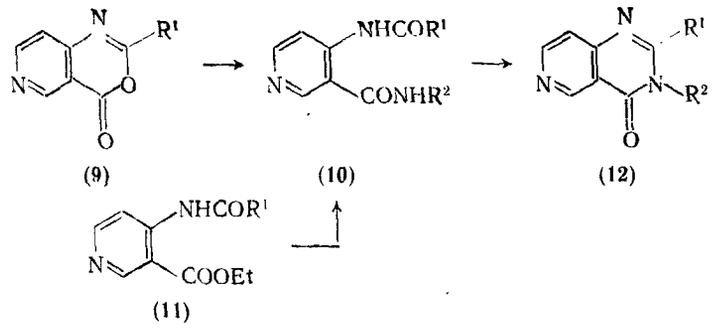
Принимая во внимание бо́льшую чувствительность полиазагетероароматических соединений к нуклеофильной атаке по С-атомам ядра, на первый взгляд может показаться неожиданным малое число случаев применения синтетического подхода такого типа. 1,2,3,4-Тетрагидро-1,8-нафтиридины с хорошим выходом получены при реакции 3-(пиридил-3)пропиламина с натрием в толуоле, однако трудности в получении исходных соединений сдерживали распространение подобного метода на другие циклические системы [28]. Для образования новых гетероциклов оказалось удобнее применить еще одну дополнительную стадию образования связи. Так, пиридо[5,4-*e*]-*асим*-триазины получены из *асим*-триазинов и гуанидина [29], а в синтезе пиридо[4,3-*e*]-*асим*-триазина [30] использовано нуклеофильное замещение метоксигруппы. Ряд циклизаций включает атаку группировки C=O ядра экзоциклической аминогруппой. Так, пиридазинохиноксалины (8) получены действием на гидразон (7) кипящей уксусной кислоты {схема (2)}.



### 16.7.2.3. Реакции амино-карбонильного присоединения

Это наиболее разносторонний путь синтеза полиазагетероароматических соединений; время от времени он применяется и для синтеза хорошо известных би- или трициклических систем. Метод сводится к внутримолекулярному присоединению амино- или замещенной аминогруппы к карбонилсодержащей группе, такой как альдегидная, карбоксильная, сложноэфирная или амидная, с последующим элиминированием небольшой молекулы, например воды, спирта или аммиака. Если не применяют дополнительный реагент или если дополнительный реагент, такой как аммиак или гидразин, вводят в реакцию с дикарбонильными соединениями, то механизм реакции, безусловно, относится к рассматриваемому типу. Аналогично, в хорошо известном синтезе конденсированных пиразинов, состоящем во взаимодействии *орто*-диаминов с α,β-дикарбонильными соединениями, не вызывает сомнения, что стадия циклизации заключается в аминокарбонильной реакции присоединения-отщепления. С другой стороны, ряд иных циклических систем получается в результате реакций, включающих как аминокарбонильную реакцию, так и другие типы образования связей C—C или N—N. Хотя интермедиаты редко выделяемы, но для целей классификации предпочитают считать, что стадия возникновения связи N—C должна быть заключительной при образовании цикла. Так, все пиридо[*d*]пиримидиновые циклические системы можно получать по реакциям этого типа; исходными веществами часто служат легко доступные аминопиридинкарбоновые кислоты. Заключительная циклизация может происходить у любого из двух циклических пиридиновых N-атомов. Например, 2-амино-4,6-диметилникотиновая кислота при действии цианата калия превращается в 2-уреидоникотиновую кислоту, которая при нагревании циклизуется [32] в 5,7-диметилпиридо[2,3-*d*]пиримидиндион-2,4(1*H*,3*H*). Циклизация по другому N-атому даже еще более обычна, например 4-амидоникотинамиды (**10**) легко дают соответствующие пиридо[4,3-*d*]пиримидиноны-4 (3*H*) (**12**) {схема (3)} [33]. Диамины могут быть получены из пиридо[4,3-*d*]-1,3-оксазинонов-4 (**9**), которые, в свою очередь, синтезируют из 4-аминоникотиновой кислоты и подходящего ангидрида или из эфира 4-амидоникотиновой кислоты (**11**), получаемого в две стадии из той же 4-аминоникотиновой кислоты [33]. Легкость циклизации таких 4-амидоникотинамидов (**10**) и сходных диамидов пиридинового ряда варьирует в зависимости от нуклеофильности аминогрупп и электрофильности карбонильных групп. В некоторых случаях нет необходимости выделять диамид (**10**), но в других случаях требуется высокая температура и использование в качестве катализаторов основания или кислоты Льюиса. Другие циклические системы, содержащие кислород, такие как пираны и циклические ангидриды, при действии аминов или гидразина дают конденсированные пиридиновые или пиразиновые циклы, и

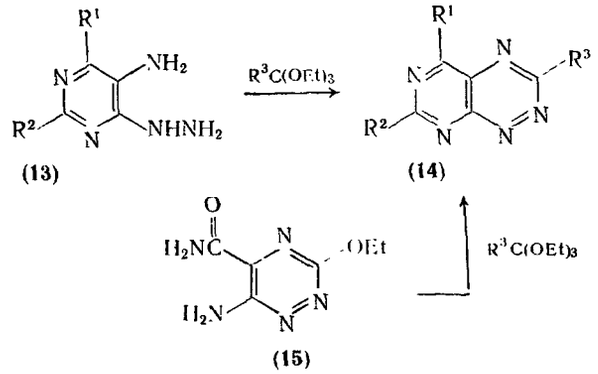





(9) (10) (11) (12) (3)

здесь проблема высокой реакционной способности аминозаместителей может быть снята получением этих соединений *in situ* из соответствующих *орто*-нитросоединений. В последнем случае хороший выход циклических гидроксамовых кислот может быть достигнут подбором подходящего восстановителя, например такого, как борогидрид натрия в присутствии палладия на угле [34].

Внедрение бифункционального электрофила между двумя подходящими аминогруппами служит удобным путем получения конденсированных пиримидинов и триазинов. Например, пиримидо[5,4-*e*]-*асим*-триазины (**14**) могут быть получены из пиримидинов (**13**) [34] или из триазинов (**15**) [36] при реакции с ортомуравьиным эфиром {схема (4)}.

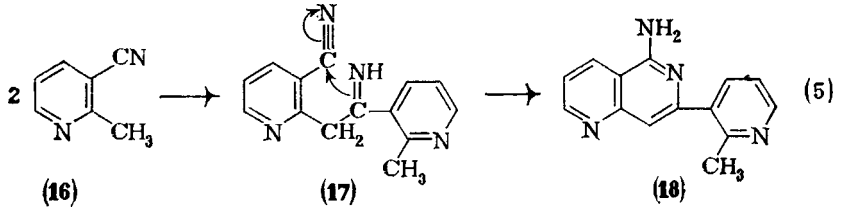



(13) (14) (15) (4)

Наиболее широко применяемый путь синтеза птеридинов состоит в реакции 4,5-диаминопиримидина с 1,2-дикарбонильным соединением; показано, что более нуклеофильный амин в первую очередь реагирует с более реакционноспособной карбонильной группой [37]. Аналогично, из 2,3-диаминохиноксалинов получены пиразино[2,3-*b*]хинолины; в близком типе реакций из гидразина и *орто*-диэфира или диальдегида получены пиримидо[4,5-*d*]пиридазины [38], пиридо[3,4-*d*]пиридазины [39], пиридазино[4,5-*b*]хиноксалины [40] и пиридазино[4,5-*b*]хинолины [41].

### 16.7.2.4. Реакции амино-иминного и амино-нитрильного присоединения

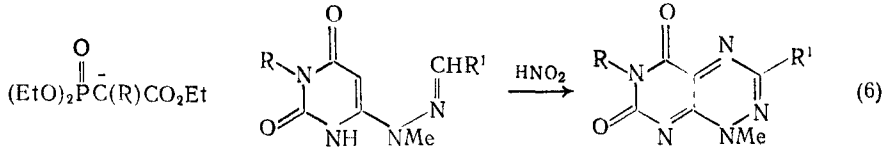
Этот тип реакций гораздо менее разнообразен, чем рассмотренное выше взаимодействие амино- и карбонильных групп, однако он может оказаться полезным для синтеза аминопроизводных. Так, при обработке 2-амино-3-цианопиразин-1-оксида гуанидином получен 2,4-диаминоптеридин-N-оксид [42], а 2- или 4-циано-3-цианометилпиридины действием алкоголята натрия могут быть превращены в аминоэтокси-1,7- или -2,6-нафтиридины [43]. Димеризация 2-метилникотинонитрила (**16**), вызываемая бутилатом калия, дает 5-амино-7-(2-метилпиридил-3)-1,6-нафтиридин (**18**); вероятно, на стадии циклизации имеет место иминонитрильное присоединение {схема (5)} [44].




(5)

### 16.7.2.5. Карбанион-нитрозо- и родственные взаимодействия

Четкий путь, ведущий к получению птеридинов, что, по-видимому, можно будет распространить и на другие циклические системы, состоит во взаимодействии фосфонато-анионов сложных эфиров (**19**) с 4-амино-5-нитрозопиримидинами [45]. Сходная двойная активация метиленовой группы применена и в другом синтезе птеридинов, исходя из 4-амино-5-нитрозопиримидинов и солей *N*-ацилметилпиримидинов [46]. Нитративные и нитрозативные циклизации подпадают под эту же категорию; так, удобные пути получения сильно ядовитых производных токсофлавина [47] включает нитрозирование гидразона (**20**) нитритом натрия в уксусной кислоте {схема (6)}. Очень сходные реакции, но в условиях нитрования ($KNO_3$ и $H_2SO_4$ в AcOH) дают фервенулин-4-оксиды [48].




(6)

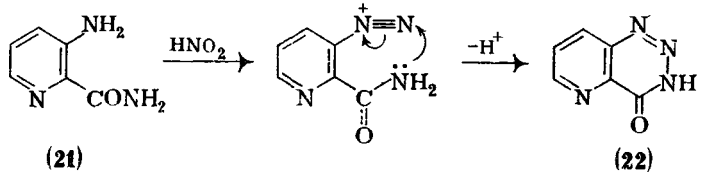


### 16.7.2.6. Образование экзоциклической углерод-углеродной связи

Этот тип синтеза включает использование реакций Дикмана и Фридлендера. Первая реакция была применена в новом методе получения 2,3-дигидробензо[*h*]-1,6-нафтиридинонов-4(2*H*) [49], вторая реакция успешно применена для синтеза пиридопиримидинов [1] и нафтиридинов. При синтезе 1,8- и 1,6-нафтиридинов показано, что тип катализатора, необходимого для образования карбаниона, зависит от природы последнего.

### 16.7.2.7. Образование азот-азотной связи

Замыкание связи азот-азот может достигаться по выбору исследователя с участием аминогруппы, соли диазония, нитрозо- или нитрогрупп. Один из часто применяемых путей синтеза бензо-1,2,3-триазинов включает диазотирование антраниламида и родственных соединений. Например, диазотирование *о*-аминопиридинкарбоксамида (**21**) привело к получению пиридо[2,3-*e*]- и -[3,2-*e*]-*сим*-триазинов (**22**) {(схема (7)} [22]. Реакция с участием нитрогруппы использована в превращении 4-гуанидино-3-нитропиридинов в пиридо[4,3-*e*]-*асим*-триазины [53] и с участием нитрозогруппы — в синтезе пиримидо[4,5-*e*]-*асим*-триазина [54].




(7)

### 16.7.2.8. Окисление ди- и тетрагидросоединений

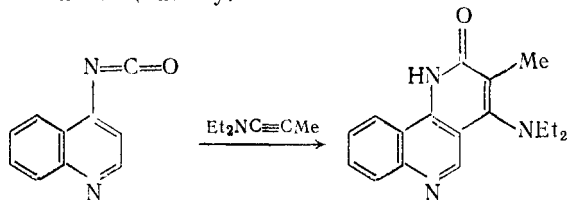
Несколько удобных путей, ведущих к пиридо- [55], пиримидинотриазинам [56] и птеридинам [57] включает окисление дигидропроизводных, образующихся на стадии циклизации.

Легкое окисление дигидропроизводных до полностью ароматических соединений при относительно мягких условиях достигается действием таких реагентов, как $Ag_2O$, $KMnO_4$, $H_2O_2$, $K_3Fe(CN)_6$, кислород воздуха и особенно успешно — действием активированного $MnO_2$. Близкой альтернативой является бромирование-дегидробромирование дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидинов [58], дающее очень активные антибактериальные аналоги налидиксовой кислоты.

### 16.7.2.9. Различные реакции циклизации

Разрозненные примеры синтезов би- или трициклических систем исходя из полностью алифатических исходных соединений, очень трудно классифицировать по путям синтеза. В качестве

примера можно привести тетраацетилэтилен, новое промежуточное соединение для синтеза как пиридазино[4,5-*d*]пиридазинов, так и пирроло[3,4-*d*]пиридазинов [59]. Для получения бенз[*h*]-1,6-нафтиридина (**22б**) из 4-хинолилизоцианата (**22а**) {схема (8)} [60] предложен механизм несогласованного 1,4-диполярного присоединения инамина к изоцианату.




(22а) (22б) (8)

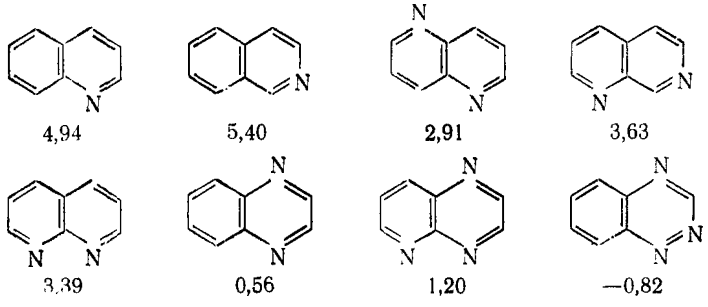
В одностадийной циклизации *о*-хлорбензилиденанилина в фенантридин, идущей с прекрасным выходом [61], по-видимому участвует промежуточный арин. С другой стороны, считается, что необычное превращение конденсированных пиримидинов в конденсированные пиридины протекает как согласованная циклизация с отщеплением HCN [62].

### 16.7.3. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Физические свойства полиазанафталинов, -антраценов и -фенантренов представлены в литературе достаточно хорошо. Как и в других областях органической химии, установление строения новых соединений часто основывается на сопоставлении спектральных данных.

#### 16.7.3.1. Значения p$K_a$

Значения p$K_a$ полиаза-гетероароматических соединений и их замещенных производных используются при установлении строения, изучении ковалентной гидратации и в работах по взаимосвязи биологической активности и строения. Значения p$K_a$ ряда моно-, ди-, и триазанафталинов (без учета гидратации) приведены под формулами на схеме (9). Пока не найден удовлетвори-




(9)



тельный метод определения этих значений расчетом методом молекулярных орбиталей, что, бесспорно, связано с большими затруднениями в выборе корректных параметров для атомов азота и находящихся к ним в α-положении атомов углерода в цикле, равно как и оценки других факторов, таких как энтропия сольватации, также контролирующих энергию протонирования. Однако разумные качественные предсказания на основе электронных структур, могут быть сделаны; они сформулированы ниже.

(1) π-Обедненные гетероароматические соединения неизменно являются более слабыми основаниями, чем соответствующие N-гетероалифатические соединения, так как в первых неподеленная пара электронов находится в $sp^2$-гибридизованном состоянии по сравнению с $sp^3$- у последних, и эта сжатая орбиталь понижает доступность неподеленной пары электронов к протонированию.

(2) Сочленение с бензольным кольцом оказывает незначительное влияние.

(3) Атом азота в положении 2 цикла проявляет бóльшую склонность к протонированию, чем атом азота в положении 1.

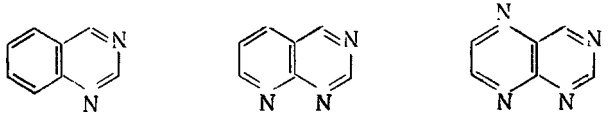
(4) Введение в цикл последующих атомов азота вызывает снижение основности в силу как индуктивного (—*I*), так и мезомерного (—*M*) электронопритягивающего эффекта.

(5) Второй атом азота в *пара*-положении к первому очень сильно снижает основность, вероятно в силу незначительного вклада форм —$N^+$— в равновесие резонансных структур протонированной формы.

(6) Средней силы основностью обладают соединения, в которых два атома азота находятся в *пери*-положении (1,8-диазанафталины), возможно в силу того, что водородные связи стабилизируют протонированную форму.

(7) Замещающие группы оказывают ожидаемый индуктивный и мезомерный эффекты.

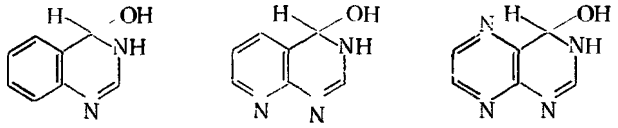
С учетом этих положений легко понять приведенные на схеме (9) значения p$K_a$. Однако для некоторых других соединений значения p$K_a$, полученные обычным потенциометрическим титрованием или спектрофотометрическим методом, кажутся не нормальными. Так, все три значения, приведенные на схеме (10)




(10)

(с учетом гидратации) значительно выше ожидаемых, особенно для птеридина в свете приведенного в табл. 16.7.2 значения для пиридо[2,3-*b*]пиразина. Объяснение этого явления, вероятно, в том, что значения p$K_a$, определенные экспериментально, являются

величинами составными, возникающими за счет равновесного учета устойчивых гидратированных катионов и устойчивых нейтральных негидратированных оснований [63]. Если значения $pK_a$ определять методом быстрого титрования, то для безводных оснований получаются следующие величины: для хиназолина — 1,5, для птеридина — 2,0; для всех трех ковалентных гидратов значения $pK_a$ снижаются ожидаемым образом с ростом числа атомов азота в цикле {схема (11)}.




(11)

### 16.7.3.2. Спектральные свойства, применяемые при установлении строения

УФ-спектры всех обычных ди- и триазанафталинов, многих азафенантренов и -антраценов определены и хорошо освещены в литературе. Теоретические исследования в этой области достаточно хорошо коррелируются, и в обзоре Масона [64] дается их исключительно исчерпывающая трактовка. В общем виде низшая энергия $\pi\rightarrow\pi^*$-полос поглощения азанафталинов не сильно варьирует в зависимости от положения, но $n\rightarrow\pi^*$-полосы поглощения прогрессивно смещаются в длинноволновую область с увеличением степени аза-замещения. Последовательное аннелирование сдвигает $\pi\rightarrow\pi^*$-полосы трех азинов в сторону меньших частот примерно вдвое сильнее, чем $n\rightarrow\pi^*$-полосы, и в предельном случае $n\rightarrow\pi$-линии с их малой интенсивностью могут маскироваться сильным $\pi\rightarrow\pi^*$-поглощением (см. табл. 16.7.1). В *орто*-диазинах неподеленные атомные орбитали соседних атомов азота перекрываются, образуя связанные и антисвязанные неподеленные молекулярные орбитали. Вследствие этого *орто*-диазины всегда поглощают в более длинноволновой области, чем другие изомерные диазины. Результаты этих эффектов и уменьшение тонкой структуры, наблюдаемые с возрастанием аза-замещения

*Таблица 16.7.1. УФ-спектры некоторых азанафталинов*

| Соединение | $n\rightarrow\pi^*$-полосы $\lambda_{макс}$ (lg ε) | $\pi\rightarrow\pi^*$-полосы | | |
|---|---|---|---|---|
| | | $\lambda_{макс}$ (lg ε) | $\lambda_{макс}$ (lg ε) | $\lambda_{макс}$ (lg ε) |
| Хинолин | | 313 (3,73) | 270 (3,59) | 225 (4.48) |
| 1,8-Нафтиридин | 330 (2,60) | 308 (3,76) | 254 (3,61) | |
| Пиридо[3,2-*d*]пиримидин | 345 (2,07) | 305 (3,80) | 251 (3,54) | |
| Пиридо[2,3-*d*]пиримидин | | 304 (3,64) | 244 (3,48) | |
| Птеридин | 387 (1,92) | 301 (3,87) | 235 (3,46) | 210 (4,04) |



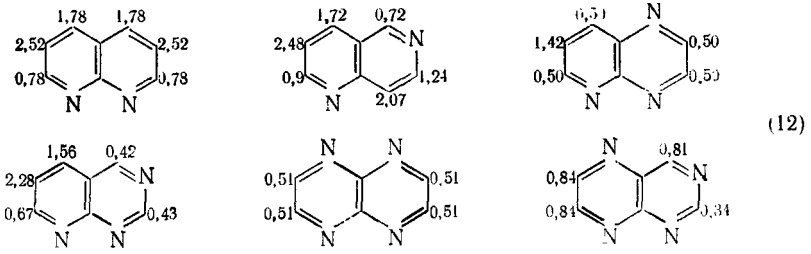
соединений, хорошо иллюстрированы в обзоре Масона и в очень полезной главе Альберта, посвященной этому вопросу [65].

Экспериментально найденные значения были использованы для уточнения структур, изучения ковалентной гидратации, изучения таутомерии нафтиридинов [1], пиридопиримидинов [2], птеридинов [3], пиримидо[5,4-e]-*асим*-триазинов и акридинов [4], однако в других областях теперь более широкое применение находят другие спектральные методы.

ИК-спектроскопия имеет особое значение для установления различия между оксо- и гидрокситаутомерами; типичные примеры можно найти в рядах нафтиридинов, пиридопиримидинов и птеридинов.

Проведено [66] сравнительное изучение ИК-спектров десяти 1,*x*-нафтиридинов, четырех пиридопиримидинов, двух пиридопиразинов и пиразино[2,3-*b*]пиразина. Во многих случаях при сопоставлении с нафталином могут быть выявлены корреляции между вибрационными типами полос; данные Масона [67] показали аналогичную картину для птеридина и шестнадцати его монозамещенных производных.

Для очень многих полиазагетероароматических систем большое значение для исследования направления реакций циклизации, идентификации изомеров и определения положения заместителей имеют спектры $^1$H-ЯМР. Сильный дезэкранирующий эффект атома азота кольца на H-атомы в *орто*- и *пара*-положениях виден на схеме (12), где показаны химические сдвиги протонов ди-, три- и тетраазанафталинов. Это и неизменно бóльшие константы спин-спинового взаимодействия $J_{5,6}$ по сравнению с $J_{6,7}$, что вызвано частичной фиксацией 5,6-связи, обычно облегчает быструю идентификацию. Как и в других π-обедненных гетероароматических рядах, заместители в ядре проявляют ожидаемый ориентирующий эффект, однако электронодонорные заместители воздействуют на протоны ядра сильнее, чем в бензоидных сериях; электроноакцепторные заместители, наоборот, воздействуют слабее. При повышении полярности растворителя (например, при переходе $CDCl_3\rightarrow Me_2CO\rightarrow$ДМСО) сигналы протонов в положении 4 для конденсированных пиримидинов смещаются в сторону слабых полей сильнее, чем сигналы протонов в положении 2 [2, 68, 69].




(12)

Типичные данные ЯМР-спектров применяются для различения изомерных пиридо[3,2-*d*]пиримидинов и N-мостиковых пиримидо[1,2-*a*]пиримидинов [70], а также для доказательства того, что 7-фенацил- и 6-фенацилизоксантоптерины существуют в виде их метиновых таутомеров [71]. Спектры $^1$H-ЯМР применяли для изучения дейтерообмена как метильных протонов [72], так и протонов ядра [73] в производных люмазина. Данный спектроскопический метод позволил однозначно установить природу ковалентных аддуктов [74, 75].

Спектры $^{13}$C-ЯМР реже применялись для установления структуры полиазагетероароматических соединений, но и в этой области у данного метода потенциальные возможности весьма значительны. Так, методом спектроскопии $^{13}$C-ЯМР легко определяется степень, положение и пропорция ковалентных гидратов птеридинов [76].

В литературе приводятся масс-спектры многих полиазагетероароматических соединений, это уже стало рутинным. Довольно детально описаны предполагаемые пути фрагментации молекулярных ионов нафтиридинов, некоторого числа бензонафтиридинов и пиридопиримидинов, пиридо[2,3-*d*]пиридазинов, хиноксалино[2,3-*d*]пиридазинов, птеридинов и пиримидо[5,4-*e*]-*асим*-триазинов.

Как правило, рассматриваемые циклические системы тем менее стабильны, чем больше число атомов азота в них и чем больше число экзоциклических заместителей. Родоначальные соединения, их алкильные и арильные производные относительно стабильны, дают заметные пики молекулярных ионов и отчетливые пики двухзарядных молекулярных ионов. Наиболее существенными путями фрагментации молекулярных ионов является элиминирование HCN или RCN с последующим отщеплением еще одного фрагмента HCN или RCN группы и $C_2H_2$ для соединений с сочлененным бензольным, пиридиновым или пиразиновым ядрами. Сам птеридин распадается с интенсивным выбросом HCN; использование дейтериевой метки показало, что 75 % HCN образуется за счет C-4 и N-3, а 19 % за счет C-2 и N-1 [77]. Конденсированные 1,2,4-триазины и бензо[*c*]циннолины на первом этапе распада выбрасывают $N_2$, в то время как в конденсированных пиридазинах фиксация связей ингибирует выброс $N_2$, в результате чего доминирует выброс HCN [78]. При фрагментации 5,7-дизамещенных пиримидо[4,5-*e*]-*асим*-триазинов доминирует последовательный выброс $N_2$ и HCN из триазинового ядра; сравнение спектров со спектрами соответствующих птеридинов показывает, что конденсированные триазиновые циклы распадаются значительно легче, чем конденсированные пиразины [78].

Масс-спектры хиназолинонов-4(3*H*), пиридопиримидинонов-4(3*H*) и птеридинонов-4(3*H*) очень сходны, и для них характерны интенсивные пики молекулярных ионов и существенный выброс



CO с последующим выбросом HCN; конденсированные пиримидиндионы-2,4(1*H*, 3*H*) элиминируют HNCO [2].

Дифракционные рентгеноструктурные методы редко применялись для установления структуры рассматриваемых типов соединений, однако некоторые примеры имеются, например, для ряда нафтиридинов [1], пиримидо[4,5-*d*]пиридазина [79], пиримидо[5,4-*d*]пиримидина [80], пиридо[2,3-*d*]пиридазина [81] и нового флавинового соединения — розеофлавина [82]. Недавнее определение кристаллической структуры птеридина рентгеноструктурным методом выявило значительные расхождения в найденных длинах связей и их углов, по сравнению с ранее найденными значениями [83]; новые данные о молекулярной геометрии этого соединения лучше согласуются с расчетами методом молекулярных орбиталей.

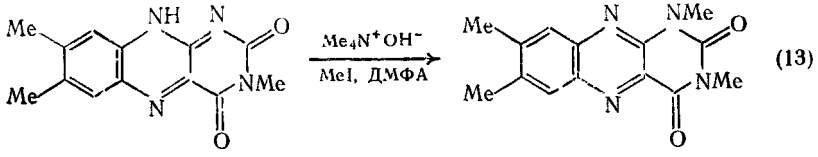
### 16.7.4. РЕАКЦИИ

#### 16.7.4.1. Реакции электрофильного замещения

Под реакциями электрофильного замещения, как обычно, понимаются те реакции, которые заключаются в атаке электрофильными реагентами С-атома ядра с одновременной заменой атома водорода или другой, находившейся при нем группы, на новый заместитель. Как таковые, реакции электрофильного замещения протекают с трудом и не часто применимы к π-обедненным гетероароматическим системам. Однако в широком смысле слова, мы можем рассматривать замену неподеленной пары электронов атома азота ядра новой группой как результат атаки электрофилом (электрофильное замещение). Некоторые соображения относительно сопоставления атаки протона уже были сделаны ранее (см. разд. 16.7.3.1), и высказанные там принципы полностью применимы к процессам кватернизации [85] и образования N-оксидов [85]; обе эти темы хорошо освещены в цитированных статьях. Для конденсированных пиридиновых систем, вполне возможно также образование комплексов по атому азота цикла с галогенами, кислотами Льюиса и металлами. Широко применяемой реакцией замещения, рассмотренной в разд. 16.7.4.6, является замена N—H на N—алкил при обработке 2- или 4-оксопроизводных алкилгалогенидами.

При возрастании числа атомов азота в циклической системе реакции электрофильного замещения по С-атому ядра затрудняются, поэтому не удивительно, что в литературе такие реакции мало освещены. Необычное N-метилирование с превращением изоаллоксазина (**23**) в аллоксазин (**24**) {схема (13)} происходит, как полагают, в силу того, что положение N-1 в изоаллоксазине является сильным нуклеофильным центром [86].

Показано, что для бромирования 1,7- и 1,8-нафтиридинов [87] метод Кресса (действие брома на галогеноводороды в нитробензоле)




(13)

(23) (24)

дает лучшие результаты, нежели метод Эйша (образование комплекса гетероцикла с бромом, разлагаемого пиридином). В первом случае получены 3-бром-, 5-бром- и 3,5-дибромпроизводные, во втором — 3-бром- и 3,6-дибромпроизводные, что находится в соответствии с вычисленным теоретическими расчетами распределением π-электронов в основном состоянии. Случаи электрофильного замещения триазанафталинов чрезвычайно редки, однако [88] описано успешное бромирование пиридо[2,3-*d*]пиридазина в положение 3 путем пиролиза аддукта гетероцикла с бромом при 170 °С. Электронодонорные заместители заметно облегчают эти реакции, и описаны редкие случаи нитрования 1,5-нафтиридинона-2, 1,5-нафтиридинона-4, 1,6-нафтиридинона-1 и 1,6-нафтиридинона-5 до 3-нитропроизводных [1].

### 16.7.4.2. Реакции нуклеофильного замещения

Имеется прекрасный обзор по реакциям нуклеофильного замещения азинов [89]. В этом обзоре относительная реакционная способность различных положений цикла для основных полиазабициклических соединений выведена на основании известных кинетических и других экспериментальных данных, а также теоретических выкладок. Проведено сопоставление с данными, приведенными в других публикациях по этой области. При использовании принципов [89] может быть оценена легкость нуклеофильного замещения любого положения полиазагетероароматического соединения, определены эффект замещения, катионизация атома азота цикла и оценен эффект вариации условий реакций. Кроме того, в обзоре [89] приведены и обсуждены различные возможные механизмы реакций.

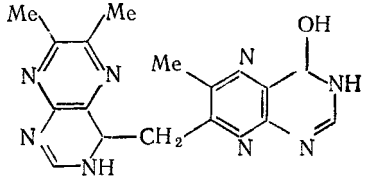
С практической точки зрения, реакции нуклеофильного замещения имеют лишь второстепенное значение для синтеза циклических систем, их применяют лишь в специальных случаях. Из важнейших типов реакций замещения в этих классах соединений более половины выходящих ежегодно публикаций касаются замены атома хлора или, что реже, брома, алкокси- или тиозаместителей первичными, вторичными или третичными аминами. Многие из полученных таким способом производных имеют биологическое значение. О значении пиперидил-, пиперазил- и морфолинопроизводных, почти всегда получаемых при взаимодействии хлорсодержащих соединений с соответствующими гетероциклическими основаниями, см. разд. 16.7.6. Менее обычной процедурой



аминирования является превращение оксо- или гидроксипроизводных прямо в амины действием фосфораминов, без промежуточного превращения в хлорпроизводные. Так, 4-гидроксиптеридины дают таким путем 4-аминопроизводные со средними выходами [90].

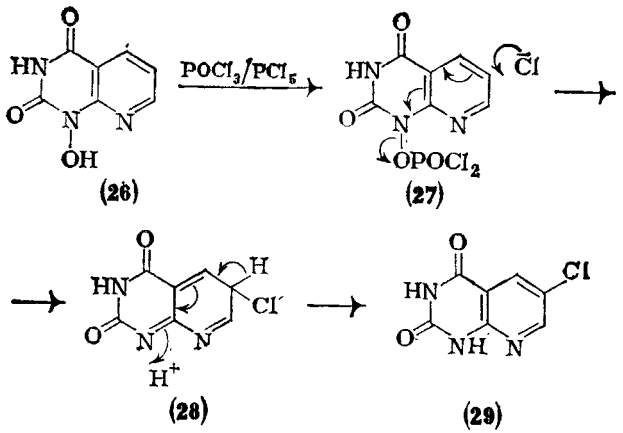
Другими примерами необычного замещения являются замещение трифторацетильной группы на фтор действием эфирата трифторида бора [91] и метилирование в диметилсульфоксиде [92], которое, как показано, начинается с атаки ионом $CH_3SO_2CH_2^-$.

При правильном выборе нуклеофильного реагента и знании порядка реакционной способности различных положений циклической системы, может быть успешно осуществлено избирательное замещение идентичных групп. Например, действием *n*-толуолсульфонилгидразина на 2,4-дибром-1,8-нафтиридин с последующей обработкой карбонатом натрия получен 4-бром-1,8-нафтиридин [93]; при действии на 2,4,10-трихлорпиримидо[5,4-*b*]хинолин метилата натрия, аминов или гидросульфида натрия атом хлора в положении 10 не обменивается [94]. Повышение числа атомов азота в азагетероциклах делает их более склонными к реакциям размыкания цикла, чем к реакциям замещения, и ковалентная гидратация или сходные реакции нуклеофильного присоединения очень характерны для конденсированных пиримидинов и пиразинов (см. ниже). Примером сложности процессов, протекающих при таких конкурирующих реакциях, может служить образование димера птеридина (**25**), что является результатом образования карбаниона из одной молекулы 6,7-диметилптеридина с последующей нуклеофильной атакой и ковалентной гидратацией второй молекулы [95].




(25)

Как и в случае моноциклических азинов, действие $POCl_3$ на N-оксиды приводит к образованию хлордезоксигенированных производных, в которых хлор может находиться в смежном ядре. Так, 1-N-оксид пиридо[2,3-*d*]пиримидиндиона-2,4(1*H*, 3*H*), существующий в таутомерной форме циклической гидроксамовой кислоты (**26**), дает при этой реакции 6-хлорпиридо[2,3-*d*]пиримидиндион-2,4(1*H*, 3*H*) (**29**), по-видимому по механизму, показанному на схеме (14) [96]. Тщательное исследование механизмов реакций нуклеофильного замещения, по-видимому, увеличивает число реакций, протекающих не по обычному $S_N$(Ar2)-пути. Например, показано, что алкилирование 8-хлор-1,7- и 2-хлор-1,8-нафтиридинов протекает по механизмам $S_N(AE_n)$ и $S_N(ANROC)$ [97].




(14)

### 16.7.4.3. Реакции присоединения

Начальные аддукты, образующиеся при реакциях нуклеофильного замещения, обсужденных выше (см. разд. 16.7.4.2), в случаях ди- и трициклических систем могут быть достаточно стабильными при нормальной температуре и давлении. Из подобных аддуктов лучше всего известны ковалентные гидраты. Однако теперь показано, что все возрастающее число полиазагетероароматических соединений восприимчиво к атаке различными нуклеофилами. Факторами, определяющими направление и легкость протекания реакции, являются природа нуклеофильного реагента, место наименьшей электронной плотности у реципиента и природа смежных ядер или замещающих групп, способных стабилизовать структуру аддукта.

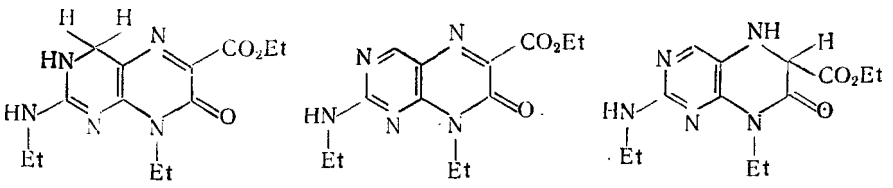
#### *(1) Гидрирование*

Циклическая система птеридина единственная, которая может быть атакована либо по пиримидиновому, либо по пиразиновому ядру. Так, фолевая кислота действием $NaBH_4$ гидрируется по пиразиновому ядру, что может быть использовано для получения 5-алкил-5,6,7,8-тетрагидропроизводных; каталитическое гидрирование этилового эфира птеридинон-7(8*H*)-карбоновой-6 кислоты (**31**) дает 5,6-дигидросоединение (**32**), в то время как действие $NaBH_4$ приводит к 3,4-дигидропроизводному (**30**) [98].

Если в пиримидиновом ядре присутствуют две электроно-донорные группы, как в случае птеринов или люмазинов, действие борогидрида или каталитическое гидрирование дает 7,8-дигидро- или легко окисляющиеся 5,6,7,8-тетрагидропроизводные [99].

Аналогично, восстановление пиридинового или пиразинового ядер в ряду пирido[2,3-*b*]триазинов определяется природой замещающих групп [100]. Электрохимическое восстановление этой



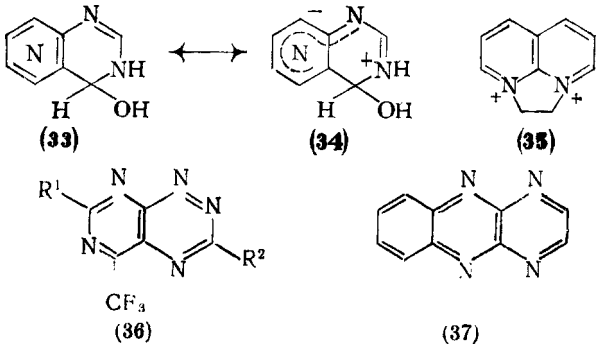



циклической системы дает 1,4-дигидропроизводные, которые слишком неустойчивы, чтобы их можно было выделить, и которые превращаются в 1,2- или 3,4-дигидро- или в 5,6,7,8-тетрагидропроизводные. Конечно, и в последнем примере замещающие группы оказывают влияние, и, например, при восстановлении 3-бромпроизводного в щелочных условиях бром отщепляется. Аналогично, восстановление 9-формилакридинов алюмогидридом лития дает 9-гидроксиметилакридины [101].

Некоторые пирido[3,4-*d*]пиримидиноны-4(3*H*) сходным образом восстанавливаются как по экзоциклической группе, так и по 1,2-азометиновой связи кольца, образуя 1,2,3,4-тетрагидропроизводные [102].

#### *(2) Ковалентная гидратация*

Это другая тема, которая хорошо освещена в Advances Heterocyclic Chemistry как с качественной [103], так и с количественной [104] стороны. Хотя описано и много новых примеров этого явления и применена новая экспериментальная техника для их выявления, тем не менее теоретические принципы остаются неизменными. В частности показано, что для стабилизации этих гидратов резонансная стабилизация почти столь же существенна, как и дефицит электронов, вызываемый введением дополнительного атома азота в циклическую систему. По этой причине конденсированные пиримидины (**33**) в силу резонанса амидинового типа столь склонны к этому феномену, и потому положение атома азота в смежном ядре соединения (**34**) способно усиливать степень гидратации.



Новыми примерами циклических систем, подвергающихся ковалентной гидратации, служат внутренне дикватернизованная по 1,2-положению соль 1,8-нафтиридиния (35); 5-трифторметилпиридо[5,4-*e*]-*асим*-триазины (36), по 5,6-положению и пиразино[2,3-*b*]хиноксалины (37), по положениям 1,2- и 3,4-.

В дополнение к УФ-спектроскопии, константам ионизации, химическому окислению и $^1$H-ЯМР-спектроскопии позднее для определения положения и степени ковалентной гидратации были использованы $^{13}$C-ЯМР-спектроскопия и масс-спектрометрия.

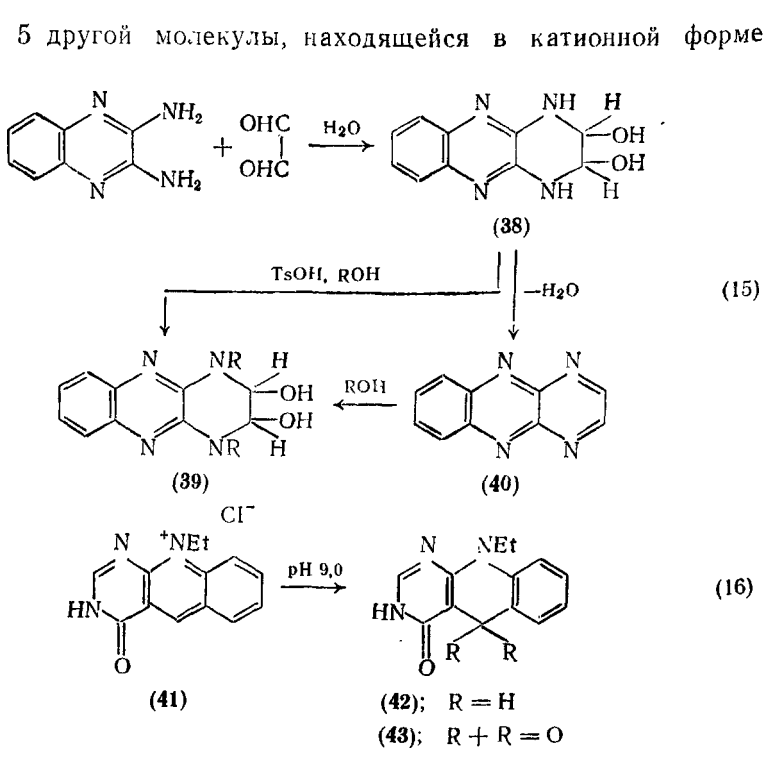
### *(3) Другие реакции присоединения, не изменяющие основную циклическую систему*

Некоторые другие нуклеофильные реагенты могут, как и вода, образовывать ковалентные аддукты со сходными диазинами и те же самые факторы влияют на легкость образования и стабильность аддуктов. Например, пиримидо[5,4-*e*]-*асим*-триазины легко присоединяют амины и спирты по 5,6-связи, а при действии оксида серебра в кипящем спирте происходит переэтерификация 5-алкоксипроизводного этой циклической системы [105], что также говорит об участии в этом процессе ковалентных алкоголятов. Способность образования аддуктов с аминами использована для необычного получения 5-алкиламинопиримидо[5,4-*e*]-*асим*-триазинов из незамещенных оснований или из 5-алкилпроизводных действием аминов и одно- или двухстадийным окислением воздухом.

Гидросульфит натрия, димедон, барбитуровая кислота и тиобарбитуровая кислота присоединяются к птеридинону-4 по 5,6- и 7,8-связям; реакция не идет с более слабым нуклеофилом — водой. Гидросульфит натрия присоединяется также по положениям 5,6- и 7,8- птеридиндиона-2,4 (люмазина), 4-аминоптеридина и по 7,8-двойной связи 2-аминоптеридиндиона-2,4 (ксантоптерина).

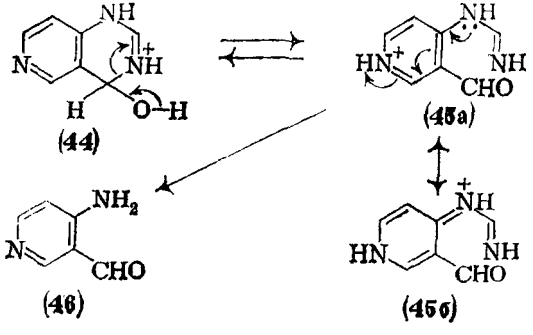
Гидросульфит натрия является столь активным нуклеофилом, что взаимодействует даже с пиридином. Стабилизующее влияние дополнительного конденсированного ядра хорошо видно из того, что в этой реакции хинолин активнее пиридина, а акридин активнее хинолина. В последнем случае 9,10-дигидроакридинсульфонат-9 натрия образуется даже в водном растворе при комнатной температуре.

Карбанион атакует 3,4-связь в пиридо[3,2-*d*]- и в пиридо[3,4-*d*]пиримидинах. Диковалентный гидрат (38) пиразино[2,3-*b*]хиноксалина (40) при действии подходящего спирта в присутствии *п*-толуолсульфоновой кислоты превращается в аддукт (39) {схема (15)}. Как показали исследования с меткой дейтерием, диспропорционирование солей пиримидо[4,5-*b*]хинолиния (41) при pH 9,0 в дигидро- (42) и дигидро(оксо)производные (43) {схема (16)} включает перенос водорода из положения 5 одной молекулы, играющей роль аниона псевдооснования, в положение 5 другой молекулы, находящейся в катионной форме [107].




### 16.7.4.4. Реакции, модифицирующие цикл

Гетероароматические циклы, содержащие более одного атома азота, размыкаются относительно легко, образующийся при этом продукт может вновь замкнуть исходное кольцо, образовать новую циклическую систему, или сохранить открытую структуру. Первый тип процесса кольчато-цепной изомеризации наиболее характерен для пятичленных и N-мостиковых соединений, но к этой же категории относятся и таутомерия протонированных



ковалентных гидратов [например, (44)]; открытоцепная и альдегидо-амидиновая таутомерия [например, (45)] также попадают в эту категорию.

Реакция Димрота не столь обычна для соединений этого типа, тем не менее простейший пример из серии птеринов включает превращение аниона 2-амино-3-метилптеридинона-4(3*H*) в 2-метиламиноптеридинон-4(3*H*); константа скорости этого превращения согласуется с промежуточным образованием пиразина.

### *(1) Реакции модификации, дающие продукты с разомкнутым ядром*

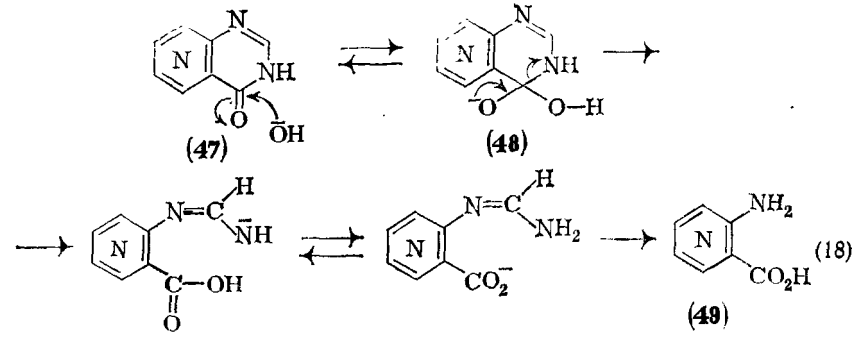
Легкость, с которой азагетероароматические соединения размыкают цикл, зависит от силы действующего реагента (главным образом нуклеофильного), числа и расположения в размыкаемом цикле атомов азота, и от присутствия сопряженных циклов и заместителей, стабилизующих соединение, подлежащее размыканию. Хорошим примером служит пиридо[4,3-*d*]пиримидин, который при pH = 2 распадается за 4 мин с образованием 4-аминоникотинового альдегида (**46**) {схема (17)}. Это наименее стабильный пиридопиримидин в силу положения атома азота в пиридиновом ядре, стабилизующего разомкнутый амидин (**45**) (см. выше) [108].

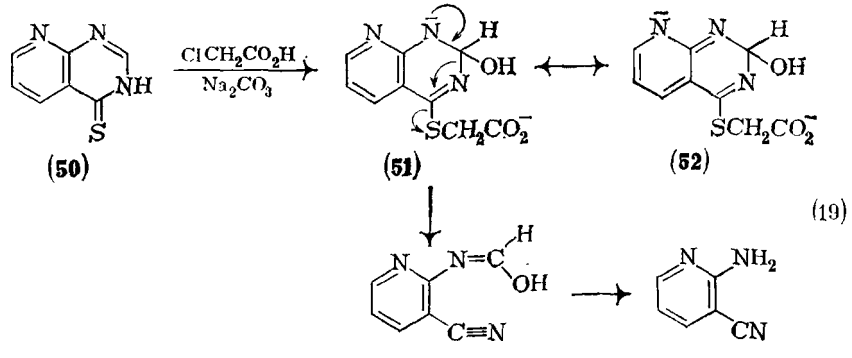
Реакции раскрытия цикла простых шестичленных азагетероароматических соединений обсуждались Альбертом [103]; Кларк изучил более сложные системы, в частности птерины и другие конденсированные пиримидины и пиразины близкого строения [109].

Типичными примерами реагентов для размыкания циклов могут служить гидроксид натрия, аммиак, амины, гидроксиламины, метоксиамины, гидразин и замещенные гидразины, борогидрид натрия, алюмогидрид лития, резорцин и β-нафтол.

В большинстве случаев конденсированные пиримидины наименее стабильны из моно-, ди- и триазинов, и хотя электронодонорные заместители затрудняют размыкание цикла, конденсированные пиримидиноны-4(3*H*) и пиримидиндионы-2,4(1*H*, 3*H*) нестабильны, особенно к действию таких сильных нуклеофильных реагентов, как гидразин.

Механизм размыкания ядра таких конденсированных пиримидинонов-4(3*H*) (**47**) в щелочных условиях протекает, вероятно, по схеме (18), хотя нельзя исключить и разрыва связи в положении 1,2. Показано, что легкое раскрытие цикла в пиридо[2,3-*d*]- и пиридо[4,3-*d*]пиримидинтионах-4(3*H*) [например, (**50**)] и в 4-меркаптоптеридине [110] при действии хлоруксусной кислоты и карбоната натрия протекает по связи 2,3, что частично обусловлено отщеплением аниона 4-карбоксиметилтиолата и частично тем, что анион (**51**), возникающий при атаке основанием по С-2, стабилизуется в результате выгодного расположе-

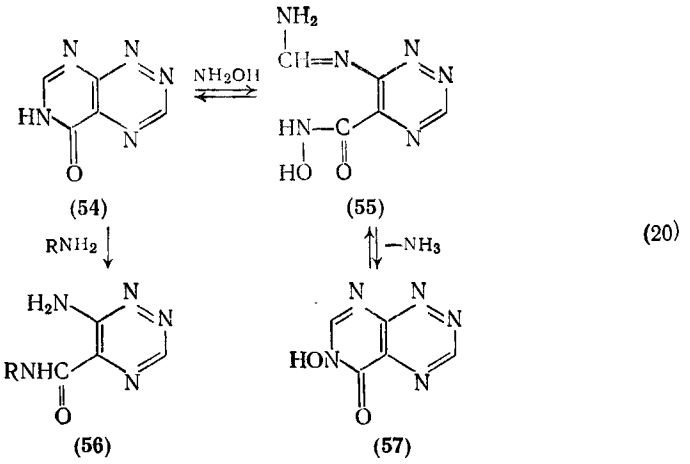



ния атомов азота в соседних кольцах (**52**). Аналогичное размыкание цикла в положение 2,3, вероятно инициируемое атакой по положению 2, происходит при обработке пиридо[2,3-*d*]пиримидин-3-оксида ацетангидридом или щелочами. Превращение 3-арилпиридо[3,4-*d*]пиримидинонов-4(3*H*) в 3-аминопиридины в очень мягких условиях при действии алюмогидрида лития объясняют стабилизацией промежуточного аниона за счет делокализации заряда между N и O или ароматическим ядром [102].

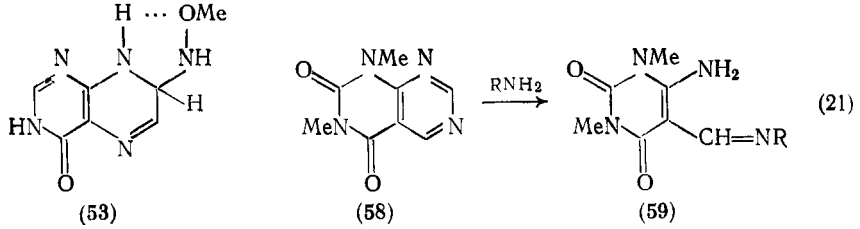
Нуклеофильные реагенты, содержащие аминогруппу рядом с электроотрицательным атомом, полезны для облегчения менее распространенного размыкания пиразинового цикла в птеридинонах-4(3*H*); в качестве интермедиата постулировано образование (**53**), в котором положение 3 подвергается атаке другой молекулой нуклеофильного реагента [111]. Аналогичное действие аминов или гидразинов на пиримидо[5,4-*e*]-*асим*-триазиноны-5(6*H*) (**54**) дает 6-амино-*асим*-триазин-5-карбоксамиды и -5-карбоксгидразиды (**56**), в то время как гидроксиламин дает 6-гидроксипроизводное (**57**), по-видимому, через промежуточное размыкание кольца (**55**) и рециклизацию {схема (20)} [112].

Продукты, возникающие в результате расщепления триазинового цикла, не получены, однако условия реакции здесь мягче тех, которые применялись для аналогичных птеридинонов-4(3*H*).



(20)

В противоположность этому, условия реакции, требуемые для расщепления 1,3-диметилпиримидо[4,5-*d*]пиримидиндионов-2,4 (1*H*, 3*H*) (58) {схема 21}, значительно жестче [113]. Продуктами реакции служат пиримидиндионы-2,4(1*H*, 3*H*) (59), даже в случае применения гидразина (R = $NH_2$), который расщепляет диметилпиримидиндионовый цикл люмазинов.



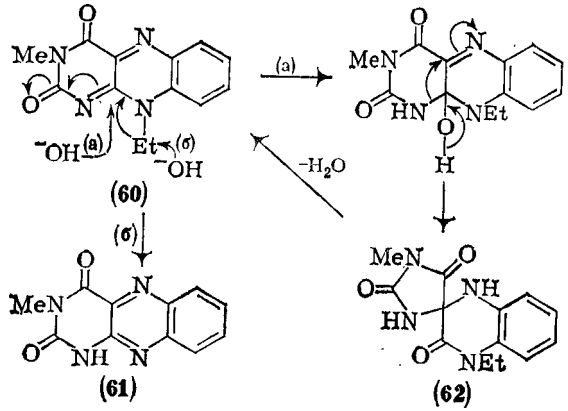
(21)

*(2) Реакции модификации, приводящие к образованию новых циклических систем*

Опубликован обзор [114] по реакциям трансформации гетероциклов и отмечено их очень большое распространение. Однако, данный тип реакций исследован мало, и некоторые примеры оказались неожиданными. Так, действие на пиридо[3,2-*c*]пиридазин амальгамы цинка в уксусной кислоте привело к пирроло[3,2-*b*]пиридину [115]; двумя группами исследователей показано, что 3-оксид пиридо[2,3-*d*]пиримидина при действии некоторых карбанионов может превращаться в 1,8-нафтиридины [115, 116]. Сужение кольца в пиримидо[5,4-*e*]-*асим*-триазиноне-4(3*H*) до 9-аминогипоксантина достигнуто действием гидросульфита натрия в уксусной кислоте. Не удивительно, что реакции птеридинов изучены более детально; это иногда вызывалось необходимостью понять причины встречающихся случаев биологической трансформации. Так, показано, что люмазины могут превращаться в рибо-

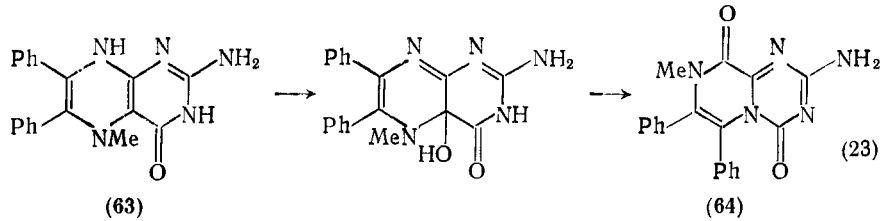


флавины в процессе химического синтеза, очень близко напоминающего известный энзиматический путь [117]; гидролиз 10-алкил-3-метилизоаллоксазинов (флавинов) (60) и их 5-оксидов действием бензилтриметиламмонийгидроксида в диметилформамиде в темноте [путь (а)] дает соответствующие спирогидантоины (62), в то время как при облучении та же реакция протекает [путь (б)] с элиминированием 10-алкильной группы (61) {схема (22)} [118]. Сужение кольца птеридина до пурина отмечено при действии на 5-оксид-6-метилптеридина ацетангидрида [114];



(22)

перегруппировка птеридина (63) в пиразино[1,2-*a*]-*сим*-триазин (64) {схема (23)} идет при аутоокислении. Ряд бициклических производных пиримидина, сочлененного с бензольным, пиридиновым или другим пиримидиновым ядром, при действии реагентов,



(23)

содержащих активную метиленовую группу, например малононитрила или димедона, претерпевают размыкание цикла, с одновременным замыканием другого и образованием конденсированных пиридинов; в случае применения димедона образуются трициклические структуры.

### 16.7.4.5. Фотохимические реакции

Фотохимически индуцированные реакции редко применяют в ряду шестичленных полиазагетероароматических соединений. Дезалкилирование 10-алкилизоаллоксазинов, инициированное

облучением, уже упоминалось выше [118]; фотовосстановление птеридинона-7(8*H*) до 5,6-дигидропроизводного происходит при облучении на влажной целлюлозе. Облучение разбавленного раствора акридина солнечным светом дает 9,10-дигидроакридин, облучение концентрированного раствора — тетрагидро-9,9′-биакридил. При действии на аминопроизводные 1,6-, 1,7- и 1,8-нафтиридинов азотной кислоты при облучении УФ-светом происходит сокращение цикла с образованием пирролопиридинов [1].

### 16.7.4.6. Свойства производных

Свойства замещенных производных хорошо согласуются с ожидаемым на основании сведений о свойствах моноциклических аналогов. Увеличение аннелирования, равно как и введение дополнительного атома азота в ядро в *орто-* или *пара*-положение к замещающей группе, усиливает существующий эффект.

#### *(1) Гидроксипроизводные*

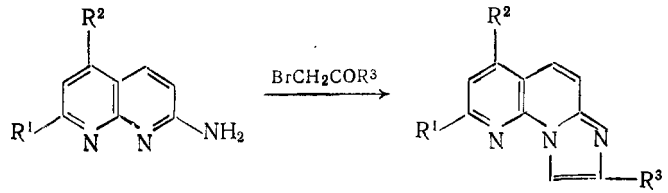
Если гидроксильная группа находится в конденсированном бензольном ядре, то она полностью сохраняет свои гидроксифункции, но в меньшей степени — если находится в *мета*-положении к атому азота цикла. В большинстве же случаев, когда она занимает α- или γ-положение к атому азота цикла, соединение почти полностью находится в амидной форме. Так, соотношение форм амид/енол в пиридиноне-4, хинолоне-4 и акридоне-4 возрастает от $2{,}2 \cdot 10^3 : 1$ к $2{,}4 \cdot 10^4 : 1$ и до $1{,}0 \cdot 10^7 : 1$. Если возможны структуры 2- или 4-она, то последняя является часто предпочтительной, и обе (анионная и катионная) формы показывают тенденцию к существованию в форме Кекуле.

В общем, свойства гидроксипроизводных предсказуемы и очень сходны с таковыми для простейших гидроксипроизводных моноциклических азотсодержащих гетероциклических соединений.

#### *(2) Аминопроизводные*

Независимо от местоположения аминогруппы амины существуют именно в аминоформе. 2- и 4-Аминопроизводные заметно повышают основность родоначального соединения за счет возможности резонанса в протонированной циклической системе, но аминогруппа сама по себе слабоосновна. Как и в случае моноциклических аналогов, 2- и 4-замещенные аминосоединения трудно диазотируются и легко превращаются в гидроксисоединения при действии азотистой кислоты даже при умеренной температуре. Одновременно введение как амино-, так и гидроксильной групп делает N-гетероциклическую систему более чувствительной к нуклеофильному замещению или реакциям размыкания цикла.

α-Аминозаместитель при взаимодействии с бифункциональным электрофильным реагентом склонен к аннелированию к N-содержащему ядру. Так, 2-амино-1,8-нафтиридины (**65**) могут давать имидазо[1,2-*a*]-1,8-нафтиридины (**66**) {схема (24)} [119].




(24)

(65) (66)

#### *(3) Галогенпроизводные*

Галогенпроизводные важны как промежуточные продукты в процессе превращения гидроксисоединений в другие замещенные производные. Изучались условия достижения оптимальных выходов галогенпроизводных. Для многих случаев хлордегидроксилирования достаточно действия одного хлороксида фосфора, однако для менее реакционноспособных соединений превращение достигается лишь при действии пентахлорида фосфора или с добавкой третичных аминов.

#### *(4) Алкил- и арилпроизводные*

Алкильные и арильные группы повышают стабильность N-гетероароматических циклических систем. Метильные группы в α- или γ-положениях относительно атома азота ядра активны в этом отношении, что хорошо иллюстрируется на примерах α- и γ-метилпиридинов и -хинолинов. Если циклическая система содержит более одного атома азота, то для ее стабилизации эффекта метильных групп уже недостаточно. Так, отмечены реакции с галогенами или галогенсукцинимидами с образованием галогенметильных производных; при действии диоксида селена получены соответствующие альдегиды, при действии $KMnO_4$ происходит окисление до кислот. Конденсация с альдегидами дает стирильные производные, а если в циклической системе имеется более одного атома азота, то со сложными эфирами такие соединения участвуют в реакциях типа конденсации Кляйзена. Если метильная группа находится в α-положении к достаточно основному атому азота ядра, то возможно превращение типа реакции Чичибабина с бромкарбонильными соединениями с образованием N-мостиковых пирроло[1,2-*a*]циклических систем.

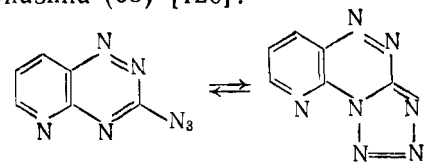
#### *(5) Карбоновые кислоты*

Если карбоксильная группа расположена в α- или γ-положении по отношению к азоту ядра, то при нагревании легко протекает декарбоксилирование. Расположенная соответствующим

образом карбоксильная группа может участвовать во внутримолекулярной атаке по нуклеофильным центрам, таким как атом азота ядра, экзоциклическая аминогруппа или даже реакционноспособный атом углерода ядра.

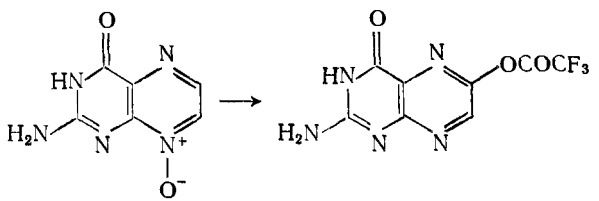
### *(6) Другие замещенные производные*

Электроноакцепторные заместители, такие как нитрогруппа, сульфоновые кислоты, карбоновые кислоты или трифторметильные группы, трудно ввести в полиазагетероароматическую циклическую систему иначе, как методами замыкания цикла. Если в циклической системе такая группа имеется, то ядро, в котором она локализована, более склонно к нуклеофильному присоединению и реакциям замещения. Азидогруппы, расположенные в *орто*-положении к азоту ядра, часто способствуют кольчато-цепной таутомерии. Например, выделены взаимопревращаемые формы 3-азидопиридо[2,3-*e*]-*асим*-триазина (**67**) и пиридо[2,3-*e*]тетразоло[5,1-*c*]-*асим*-триазина (**68**) [120].



(67) (68)

N-Оксиды потенциально являются очень ценными производными, однако для данных циклических систем их получение и реакции в значительной мере остаются областью мало изученной, хотя имеется одно систематическое исследование синтеза N-оксида нафтиридина [121]. Типичным примером возможного применения служит перегруппировка 8-оксида птерина (**69**) в трифторацетильное производное (**70**) ксантоптерина, в процессе удобного пятистадийного синтеза последнего из алифатических исходных



(69) (70) (25)

соединений [122]. Интересное исследование N-окисления в птеридинах показало, что ориентация окисления зависит от природы заместителя при N-1 и что превращение птеридина в его N-5-оксид приводит к понижению основности p$K_a$ на две единицы, в то время как превращение в N-8-оксид приводит к понижению p$K_a$ на одну единицу [123].

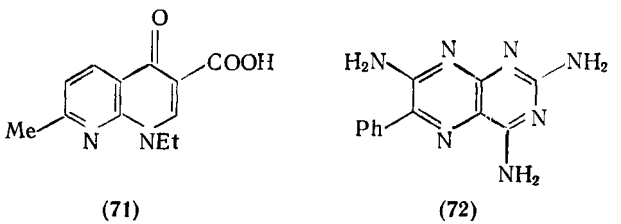


## 16.7.5. ПРИРОДНЫЕ ПРОДУКТЫ

Циклическая система птеридина присутствует во многих соединениях растительного и животного происхождения, и вопросам, связанным с химическими, биологическими и физическими свойствами таких соединений, как фолевая кислота, ее гидрированные производные и птеридиновые пигменты, лейкоптерин, ксантоптерин и изоксантоптерин, посвящена очень большая литература. Аллоксазин и витамин рибофлавин являются бензоптеридинами, они также широко освещены в литературе. Многие недавние работы в этой области посвящены выяснению деталей биохимических процессов с участием этих соединений и механизма ферментативного образования рибофлавина и самих птеридинов. Два природных соединения, содержащие пиримидо[5,4-*e*]триазиновую циклическую систему, являются токсичными антибиотиками — токсофлавин и фервенулин. Многие исследователи пытались модифицировать их структуру в надежде сохранить антибиотическую активность, но снизить токсичность. Ряд минорных алкалоидов являются производными нафтиридина, бензонафтиридина и других диазаантраценовых и -фенантреновых структур, часто в виде их гидрированных производных.

## 16.7.6. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОДУКТЫ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ ПРАКТИЧЕСКИЙ ИНТЕРЕС

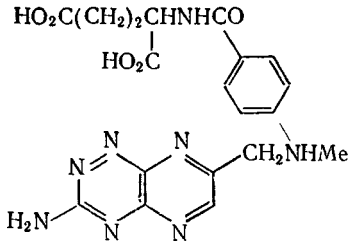
Стимулом для синтеза многих этих полиазагетероароматических соединений является поиск новых веществ, имеющих терапевтическое значение [12, 13]; биологические свойства подобных веществ зарегистрированы в патентной литературе. Современные продажные лекарства, содержащие такие циклические системы, включают активное грам-отрицательное антибиотическое средство — налидиксовую кислоту (**71**), сильный диуретик — триамтерен (**72**), одно из лучших противораковых средств — метотрексат (**73**),



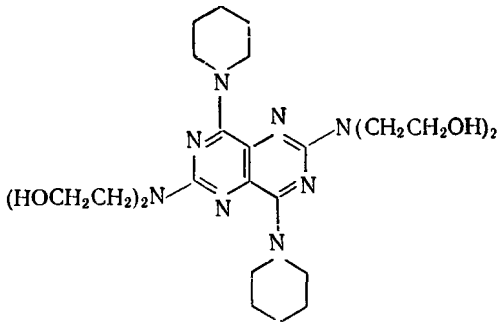
(71) (72)

ингибитор тромбоцитов — дипиридамол (**74**), широко известные акридиновые антибактериальные средства — профлавин и акрафлавин, аналгетик такрин, полезный антималярийный препарат мепакрин и фенантридиновый трипаноцидный препарат этидиум.

Большое число публикаций, касающихся биологической активности, затрудняет критическую оценку, в особенности потому, что патентная литература сообщает даже о незначительной активности для того, чтобы обеспечить защиту целой серии соединений.



(73)



(74)

Более критический подход по оценкам на животных и в конечном счете клинически привел к отбору лишь очень небольшого числа соединений, оказавшихся пригодными в качестве лекарств. Тем не менее появившиеся повторные публикации, посвященные изучению активности заслуживающих особого внимания циклических систем, четко указывают на потенциальный успех. К ним относятся сообщения об антибактериальной активности многих 1,8-нафтиридинов, других, чем налидиксовая кислота, о пиридо[2,3-*d*]пиримидинах, реже о птеридинах, других, чем упоминались выше, и о пиримидо[5,4-*d*]-*виц*-триазинах. В большом числе патентов, особенно японских, заявлено о противовоспалительных, аналгетических и подавляющих центральную первную систему свойствах пиридо[2,3-*d*]пиримидинов. Для многих три- и тетраазанафталинов отмечена диуретическая активность, и японские исследователи установили определенную связь между строением и активностью. Активны также пиримидо[4,5-*d*]-, пиридазино[3,4-*d*]-, пиридо[3,4-*d*]пиридазины и некоторые их дигидропроизводные.

Введение двух морфолиновых заместителей в пиридазиновый цикл, введение фенильных групп в другой гетероцикл, алкил- или алкоксигруппы в положение 8 пиридо[3,4-*d*]пиридазинов повышают активность. Диуретическая активность была также заявлена для птеридинов, иных, чем триамтерен, особенно у тех, что содержат в качестве заместителей амино- или амидогруппы. Это относится также и к аналогично замещенным пиридо[2,3-*d*]-, пиридо[3,4-*d*]пиримидинам и 1,8-нафтиридинам.

Показано также, что некоторые пиримидо[5,4-*d*]пиримидины, иные, чем дипиридамол, проявляют коронарорасширяющую или бронхорасширяющую активность; иногда делаются заявки о противораковой активности птеридинов, иных, чем аналоги фолевой кислоты, для некоторых пиримидо[5,4-*e*]-*асим*-триазинов и N-оксидов акридина.

Отмечалось возможное применение данных соединений в качестве средств защиты растений, а именно пиридо[2,3-*d*]-, пиридо[3,4-*d*]-, пиридо[4,3-*d*]пиримидинонов-4(3*H*) и пиримидо[4,5-*d*]



пиридинонов, для которых заявлена гербицидная активность. Пиридо[3,2-*d*]-*виц*-триазины показали акарицидную, инсектицидную и нематоцидную активность. Ряд нафтиридинов применяется в качестве красителей; некоторые акридиновые красители обладают ценными флуоресцентными свойствами.

В обстоятельном исследовании конкурентных ингибиторов фолевой кислоты, содержащих приконденсированный цикл 2,4-диаминопиримидина, найдено, что ряд пиридо[3,2-*d*]пиримидинов и очень большое число пиридо[2,3-*d*]пиримидинов обладают высокой активностью против различных патогенных бактерий [2].

Биологическое значение пиримидинов и птеридинов, ценные лекарства и иные активные соединения, обнаруженные к настоящему времени, свидетельствуют о потенциальных возможностях видоизменения циклической структуры и, следовательно, делают эту область исключительно привлекательной для дальнейшего поиска биологически важных соединений в будущем.

## *Литература*


1. *W. W. Paudler and T. J. Kress*, Adv. Heterocyclic Chem., 1970, **11**, 123.
2. *W. J. Irwin and D. G. Wibberley*, Adv. Heterocyclic Chem., 1969, **10**, 149.
3. «Proceedings of the 3rd International Symposium, 1962», ed. W. Pfleiderer and E. C. Taylor, Pergamon, Oxford, 1964.
4. *R. M. Acheson*, in «The Chemistry of Heterocyclic Compounds», Interscience. New York, 1973, vol. 9.
5. *B. R. T. Keene and P. Tissington*, Adv. Heterocyclic Chem., 1971, **13**, 315.
6. *М. В. Рубцов, Е. С. Никитская.* Усп. хим., 1965, **34**, 1040.
7. *J. Pomorski*, Wiad. Chem., 1970, **24**, 773.
8. *F. Yoneda*, Kayaka No Ryoiki, 1970, **24**, 1077.
9. *W. Sliwa and J. Mlochowski*, Wiad. Chem., 1972, **26**, 823.
10. *Н. А. Полякова, Л. С. Тулочинская, В. М. Березовский*, Витам. и витам. преп., 1973, 70.
11. *S. Yurugi et al.* Chem. Pharm. Bull (Japan), 1976, **24**, 2057.
12. *D. G. Wibberley*, in «MTP International Review of Science, Organic Chemistry Series One, Heterocyclic Compounds», Butterworths, London, 1973, vol. 4, p. 167.
13. *D. G. Wibberley*, in «International Review of Science, Organic Chemistry Series Two, Heterocyclic Compounds», Butterworths, London, 1975, vol. 4, p. 181.
14. *L. Achremowicz and J. Mlochowski*, Roczniki Chem., 1973, **47**, 1383; *J. Pomorski*, Roczniki Chem., 1974, **48**, 321.
15. *T. Shono and J. Matsumoto*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1971, **19**, 1426; *H. Ogura and M. Sakaguchi*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1973, **21**, 2014.
16. *A. Albert*, «The Acridines», Arnold, London, 1966.
17. Allen, «Six-membered Heterocyclic Nitrogen Compounds with Three Condensed Rings», Interscience, New York and London, 1958.
18. *D. H. Kim and A. A. Santilli*, J. Heterocyclic Chem., 1975, **12**, 181.
19. *E. M. Levine and T. J. Bardos*, J. Heterocyclic Chem., 1972, **9**, 91.
20. *T. Koyana et al.*, Yakugaka Zasshi, 1973, **93**, 330.
21. *А. И. Михалев, М. Е. Коншина*, ХГС, 1974, **7**, 968.
22. *Y. Maki et al.*, Tetrahedron Letters, 1971, 4271.
23. *R. A. Henry et al.*, J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 375.
24. *W. J. Irwin and D. G. Wibberley*, J. Chem. Soc. (C), 1967, 1745.
25. *K. A. Roseman et al.*, J. Medicin. Chem., 1970, **13**, 230.
26. *I. Hermecz et al.*, J. C. S. Perkin I, 1977, 789.
27. *S. Carboni et al.* Gazzetta, 1967, **97**, 1274; 1968, **98**, 1174, 1969, **99**, 677.
28. *E. M. Hawes and D.G. Wibberley*, J. Chem. Soc. (C), 1966, 315.

29. *T. Sugimoto and S. Matsuura*, Bull. Chem. Soc. (Japan), 1975, **48**, 725.
30. E. Gy. T. Gyogyszervegyeszeti Gyar, Ger. Offen, 1973, 2 237 074.
31. *Н. С. Андрейчиков*, ХГС, 1974, № 12, 1690.
32. *A. Dornow and D. Wille*, Chem. Ber., 1965, **98**, 1505.
33. *A. G. Ismail and D. G. Wibberley*, J. Chem. Soc. (C), 1967, 2613.
34. *J. B. Bapat, D. St. C. Black, and R. F. C. Brown*, Adv. Heterocyclic Chem., 1970, **11**, 199.
35. *C. Temple et al.*, J. Org. Chem. 1971, **36**, 2974; *K. J. M. Andrews and B. P. Tong* (Hoffman-La Roche), U. S. Pat., 1974, 3 813 393.
36. *D. J. Brown and R. K. Lynn*, Austral. J. Chem., 1974, **27**, 1781.
37. *J. Weinstock*, U. S. Pat., 1970, 3 505 329.
38. *S. Yurugi and S. Kikuchi*, Ger. Offen., 1971, 2 046 577.
39. *L. Matsuara*, Jap. Pat, 1970, 7 033 185.
40. *Т. Г. Кокшарова и др.*, ХГС, 1972, **2**, 274.
41. *A. Godard et al.*, Bull. Soc. chim. France, 1972, **4**, 1588.
42. *M. Chaykovsky et al.*, J. Heterocyclic Chem., 1973, **10**, 425.
43. *F. Alhaique et al.*, Tetrahedron Letters, 1975, 173.
44. *J. Mayer and M. H. Sherlock*, U. S. Pat., 1973, 3 928 367.
45. *E. C. Taylor and B. E. Evans*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 189; *R. D. Youssefyeh and A. Kalums*, Chem. Comm., 1970, 1371.
46. *W. W. Parish and H. S. Broadbent*, J. Heterocyclic Chem., 1971, **8**, 527.
47. *F. Yoneda et al.*, J. Heterocyclic Chem., 1974, **11**, 83.
48. *F. Sakuma et al.*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1976, **24**, 338.
49. *Ф. С. Михайлицын и др.* ХГС, 1975; **12**, 1660.
50. *E. M. Hawes and D. K. J. Gorecki*, J. Heterocyclic Chem., 1972, **9**, 703.
51. *D. Harrison and A. C. B. Smith*, J. Chem. Soc., 1960, 2157.
52. *T. Nakagome et al.*, Ger. Offen., 1973, 2 166 355.
53. *A. Lewis and R. G. Shepherd*, J. Heterocyclic Chem., 1971, **8**, 47.
54. *F. Yoneda et al.*, J. Heterocyclic Chem., 1970, **7**, 1443.
55. *A. Lewis and R. G. Shepherd*, J. Heterocyclic Chem., 1971, **8**, 41.
56. *D. J. Brown and T. Sugimoto*, Austral. J. Chem., 1971, **24**, 633.
57. *A. Albert and K. Ohta*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 1540.
58. *M. Pesson et al.*, Compt. rend. 1974, **278**, 717.
59. *G. Adembri et al.*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 1536.
60. *N. D. Heidel et al.*, J. Heterocyclic Chem., 1971, **8**, 1047.
61. *S. Kessar et al.*, Tetrahedron, 1973, **29**, 167, 177, 419.
62. *A. Albert and W. Pendergast*, J. C. S. Perkin I, 1973, 794; *A. Albert and H. Mizuno*, ibid., 1973, 1615.
63. *A. Albert*, «Heterocyclic Chemistry», Wiley Interscience, 2nd edition, New York, 1967, p. 127.
64. *S. F. Mason*, in «Physical Methods in Heterocyclic Chemistry», ed. A. R. Katritzky, Academic Press, New York, 1963, vol. II, chapter 7.
65. *A. Albert*, «Heterocyclic Chemistry», Wiley Interscience, 2nd edn., New York, 1967, chapter 11.
66. *W. L. F. Armarego et al.*, Spectrochim. Acta, 1964, **22**, 117.
67. *S. F. Mason*, J. Chem. Soc., 2336.
68. *W. L. F. Armarego and T. J Batterham*, J. Chem. Soc. (B), 1966, 750.
69. *R. M. White*, in «Physical Methods in Heterocyclic Chemistry», Academic Press, New York, 1963, vol. II, chapter 9.
70. *B. S. Hurlbert and B. F. Valenti*, J. Medicin, Chem., 1968, **11**, 708.
71. *Y. Iwanami and T. Seki*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1972, **45**, 2829.
72. *J. M. McCandless and R. Stewart*, Canad. J. Chem., 1970, **48**, 263.
73. *R. L. Beach and G. W. E. Plant*, Biochemistry, 1970, **9**, 760.
74. *J. Clark and F. S. Yates*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 2475.
75. *D. J. Brown and T. Sugimoto*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 2616.
76. *U. Ewers et al.*, Chem. Biol. Pteridines, Proc. 5th Internat. Symp., 1975, 687.
77. *T. Goto et al.*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 1844.
78. *J. Clark*, Org. Mass. Spectrometry, 1972, **6**, 467.
79. *K. Shinozaki et al.*, Takeda Kentyasho Ho., 1972, **31**, 432.
80. *H. M. Berman et al.*, Tetrahedron Letters, 1973, 3099.
81. *S. H. Simonsen et al.*, J. Heterocyclic Chem., 1975, **12**, 1329.
82. *R. Miura et al.*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 703.
83. *C. D. Shirrell and D. E. Williams*, J. C. S. Perkin II, 1975, 40.
84. *G. F. Duffin*, Adv. Heterocyclic Chem., 1964, **3**, 2.
85. *A. R. Katritzky and J. M. Lagowski*, «Chemistry of the Heterocyclic N-oxides», Academic Press, London, 1971.
86. *L. Hevesi*, Tetrahedron Letters, 1976, 1389.
87. *H. C. van der Plas and M. Wozniak*, J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 961.
88. *D. B. Paul and H. J. Rodda*, Austral. J. Chem., 1969, **22**, 1745.
89. *R. G. Shepherd and J. L. Fedrick*, Adv. Heterocyclic Chem., 1964, **3**, 150.
90. *G. R. Gapski and J. M. Whiteley*, Chem. Biol. Pteridines, Proc. 5th Internat. Symp., 1975, 627.
91. *T. Novinson et al.*, Tetrahedron Letters, 1973, 3149.
92. *G. Kovacs et al.*, Hung. Teljes., 1971, 1161.
93. *W. Czuba and M. Wozniak*, Synthesis, 1974, 809.
94. *Н. Е. Бритикова и др.*, ХГС, 1974, **4**, 554.
95. *A. Albert and H. Mizuno*, J. C. S. Perkin I, 1973, 1974.
96. *Tzoong-Chyh Lee and G. Salemnick*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 3608.
97. *H. C. Van der Plas et al.*, Tetrahedron Letters, 1976, 2087.
98. *E. C. Taylor et al.*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 4012.
99. *W. Pfleiderer*, Annalen, 1971, 747.
100. *N. Vinot and P. Maitti*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 3100.
101. *C. Tashiro*, Japan Kokai, 1973, **73**, 52 776.
102. *I. R. Gelling and D. G. Wibberley*, J. Chem. Soc., (C), 1971, **780**.
103. *A. Albert and W. L. F. Armarego*, Adv. Heterocyclic Chem., 1964, **4**, 1.
104. *D. D. Perrin*, Adv. Heterocyclic Chem., 1964, **4**, 43.
105. *D. J. Brown and T. Sagimoto*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 2661.
106. *A. N. Hughes and D. Kleemola*, J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 13.
107. *J. Clark and B. Parvisi*, J. C. S. Perkin I, 1967, 131.
108. *W. L. F. Armarego*, J. Chem. Soc., 1962, 4094.
109. *J. Clark*, Lect. Heterocyclic Chem., 1976, **3**, 79 (Chem. Abstr., 1976, **85**, 159 928).
110. *E. C. Taylor et al.*, J. Amer. Soc., 1930, **82**, 6058.
111. *J. Clark and G. Neath*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 1297.
112. *J. Clark and C. Smith*, J. Chem. Soc. (C), 1972, 247.
113. *J. Clark and M. S. Morton*, J. Chem. Soc. (C), 1974, 1812.
114. *H. C. Van der Plas*, «Ring Transformations of Heterocycles», Academic Press, London and New York, 1973.
115. *В. Г. Карцев и др.* ХГС, 1975, **10**, 1431.
116 *T. Higashimo and E. Hayashi*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1973, **21**, 2643.
117. *I. Paterson and H. C. S. Wood*, J. C. S. Perkin I, 1972, 1051.
118. *F. Yoneda et al.*, J. C. S. Chem. Comm., 1977, 175.
119. *J. F. Harper and D. G. Wibberley*, J. Chem. Soc. (C) 1971, 2985.
120. *A. Messmer et al.*, J. Heterocyclic Chem., 1973, **10**, 575.
121. *W. W. Paudler et al.*, J. Heterocyclic Chem., 1972, **9**, 1001.
122. *E. C. Taylor and P. A. Jacobi*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, **4455**.
123. *W. Pfleiderer and W. Hutzenlaub*, Chem. Ber., 1973, **106**, 3149.

ЧАСТЬ 17

# АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ СИСТЕМЫ: АЗОЛЫ И ДРУГИЕ СИСТЕМЫ

## 17.1. ПИРРОЛЫ

*А. Г. Джексон (University College, Cardiff)*

### 17.1.1. ВВЕДЕНИЕ

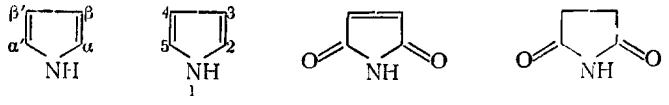
Пятичленная циклическая система пиррола (1) — одна из самых распространенных в растительном и животном мире, так как она является структурным фрагментом гема и хлорофиллов; биосинтетически родственный витамин $B_{12}$, как и животные и растительные пигменты желчи, также являются производными тетрапиррола. К монопирролыным природным продуктам относится порфобилиноген, предшественник всех природных пиррольных пигментов, содержащих ядра порфирина и коррина, а также ряд антибиотиков и т. д., в том числе трипиррольные продигиозины самого разного биосинтетического происхождения. В природе широко распространена система индола, в которой пиррольное ядро конденсировано с бензольным: она присутствует в аминокислоте триптофане, во многих алкалоидах и в индиго.

Сам пиррол впервые получен Рунге в 1834 г., а выделен в чистом виде примерно 20 годами позже при сухой перегонке рогов и копыт; позже он был синтезирован нагреванием аммонийной соли слизевой кислоты (см. ниже). Вскоре были установлены его состав и структурная формула (1). Однако наиболее значительный вклад в изучение пирролов, и особенно в их синтез, был сделан Гансом Фишером и его школой в Мюнхене в период с 1910 по 1944 гг. в связи с исследованиями структур и синтезов гема и хлорофилла; многие из этих работ собраны в хорошо известной книге Фишера и Орта [1], написанной в 1934 г., и в последовавших в 1937 г. книгах по природным пигментам [2, 3]. Более поздние большие обзоры по химии пиррола сделаны Корвином [4], Стевенсом [5], Балтоцци и Крименом [6], а также в книге Шофилда [7]; самые последние и исчерпывающие обзоры — это монография Госсауэра [8] и книга Джонса и Бина [9].

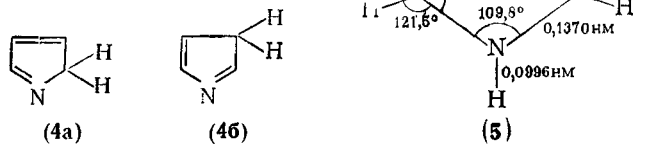


### 17.1.2. СТРОЕНИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА [10a]

Пиррол представляет собой бесцветную жидкость с т. кип. 129 °С, напоминающую по запаху хлороформ, медленно темнеющую при стоянии на воздухе. Он слегка гигроскопичен, немного растворим в воде и легко растворим в большинстве органических растворителей. Структуру пиррола предложил в 1870 г. Байер, основываясь на окислении (1) хромовой кислотой в малеинимид (2) и образовании его при перегонке сукцинимида (3) с цинковой пылью.




(1а) (1б) (2) (3)



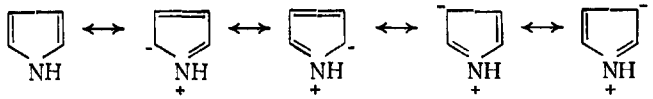

(4а) (4б) (5)

Принятая IUPAC система нумерации пиррола показана в формуле (1б) вместе с более старой номенклатурой, по которой углеродные атомы, соседние с атомом азота, называются α и α′, а два других — β и β′ (1а). В ранней литературе для объяснения некоторых реакций часто привлекали структуры α- и β-пирролениноз (4а) и (4б), однако современные физические методы не подтвердили существования этих таутомеров, хотя в кислом растворе определенно имеются их протонированные формы, и известны синтезы производных с двумя заместителями у насыщенного атома углерода (см. ниже).

Сам пиррол планарен; длины связей и валентные углы, показанные в (5), были впервые установлены методом дифракции электронов и позднее подтверждены данными микроволновой спектроскопии. Эти величины согласуются с ароматическим характером пиррола — соединения, образованного моноциклической системой 6π-электронов (по два от каждой двойной связи и два от неподеленной пары атома азота) в соответствии с правилом Хюккеля ($4n + 2$). Связи α — β несколько длиннее, связь β — β′ несколько короче, а связь N — α значительно короче, чем соответствующие связи циклопентадиена (соответственно 0,134; 0,147 и 0,151 нм).

Расчеты электронной структуры пиррола выполнены с помощью большого числа орбитальных методов, например с помощью простого метода Хюккеля, MINDO, PPP-SCF, SCF-LCAO, CNDO/2 и LCGTO-SCF; эти данные суммированы [8а]. Вычисленные электронные плотности на атоме азота составляют примерно 1,6—1,8; для обоих α- и β-углеродных атомов они равны 1,0—1,1. Вычисленные порядки π-связей для N—C, $C_\alpha$—$C_\beta$ и $C_\beta$ — $C_{\beta'}$ составляют соответственно 0,37—0,49; 0,75—0,87 и 0,45—0,6. Рассчитана также электронная структура аниона пиррола, получаемого депротонированием группы NH с помощью сильных оснований. Полученные данные хорошо согласуются с экспериментальным фактом, что в щелочной среде пиррол может алкилироваться, ацилироваться и вступать в реакцию Михаэля по атому азота, в то время как в нейтральной или кислой среде замещение обычно идет по атому углерода.

В описании пиррола методом валентных связей предполагается, что он является резонансным гибридом пяти мезомерных форм (6а—д). Главный вклад вносит незаряженная структура (**6а**), а две формы (**6г**, д) с отрицательным зарядом на β- и β′-углеродных атомах наименее существенны. Аналогичные резонансные структуры можно представить и для других пятичленных гетероароматических систем, таких как тиофен и фуран, и во всех этих случаях допустима только одна незаряженная форма, хотя бензол имеет две такие структуры.



(6а) (6б) (6в) (6г) (6д)

Резонансная энергия пиррола оценена несколькими авторами; были получены значения от 62 до 129 кДж/моль [8б]. Среднее значение около 100 кДж/моль хорошо согласуется с вычисленным по методу валентных связей (103 кДж/моль) [10б]; хотя это и довольно большая величина, она составляет, тем не менее, только две трети энергии резонанса бензола. Физическими доказательствами ароматичности пиррола являются также результаты измерения длин связей [см. (5)].

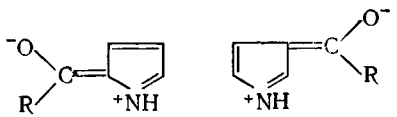
Дипольный момент пиррола определен с помощью ряда методов, причем его величина зависит от условий измерения [8в]. Так, в неполярных растворителях, таких как циклогексан и бензол, величина дипольного момента составляет около 1,80 D при 25 °C. С другой стороны, у чистой жидкости он равен примерно 1,55 D, а в растворителях, с которыми возможно образование водородных связей, может значительно повышаться. В диоксане, например, дипольный момент пиррола равен 2,1 D, а в триэтиламине 3,0 D. Направление диполя всегда постоянно — от атома азота внутрь кольца, тогда как у насыщенного аналога, пирролидина, момент (1,57 D) направлен к атому азота, и это ясно показывает частичную делокализацию неподеленной пары электронов азота по всей кольцевой системе. Прежняя оценка дипольного момента, выполненная Веландом и Паулингом на основании вычислений π-электронной плотности по методу МО [11], составляла 1,96 D; впоследствии другие исследователи пытались вычислить дипольный момент пиррола, используя различные усложненные методы МО [8г]. Экспериментально определены также дипольные моменты большого числа замещенных пирролов; результаты суммированы Госсауэром [8д].



## 17.1.3. СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА

### 17.1.3.1. Электронные спектры

Самая длинноволновая полоса поглощения пиррола в ультрафиолетовой области лежит при 207,5 нм ($\lg \varepsilon$ 3,88) в циклогексане и при 208 нм ($\lg \varepsilon$ 3,86) в 95 %-ном этаноле. Неясно, является ли она результатом $n \rightarrow \pi^*$-перехода; проведены вычисления с помощью большого числа методом МО [8е]. Алкильные заместители у атома азота или углерода обычно, как и следовало ожидать, вызывают небольшой гипсохромный сдвиг (приблизительно 3—8 нм). С другой стороны, электроотрицательные заместители у атома углерода, например ацильная, алкоксикарбонильная, карбонильная и цианогруппы, дают сильный батохромный сдвиг до 260—300 нм, с соответствующим возрастанием интенсивности ($\varepsilon > 10000$). Полоса поглощения α-замещенных пирролов обычно смещена на 15—20 нм в сторону более длинных волн, чем у соответствующих β-замещенных [так как последние являются кросс-сопряженными системами, см. структуры (**7а**) и (**7б**)].



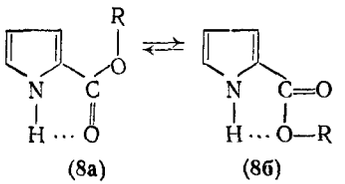
(7а) (7б)

Арильные заместители также вызывают сдвиг полос в длинноволновую область и увеличение интенсивности. Подробные спектры этих и других пиррольных производных приводятся Эйснером [12], Скоттом [13] и Госсауэром [8].

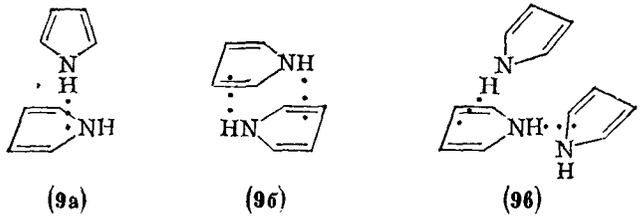
Пиррол и его алкильные производные образуют окрашенные комплексы с переносом заряда с хинонами, пикриновой кислотой, тетрацианоэтиленом, иодом и т. д.; многие из них выделены в кристаллическом виде. Легкость образования таких комплексов обусловлена ассоциацией между «π-избыточным» [14] пиррольным ядром и «π-дефицитными» [14] молекулами акцепторов.

### 17.1.3.2. Инфракрасные спектры

Госсауэр [8ж] приводит детальное обсуждение инфракрасных спектров пиррола и его простых производных; наибольший интерес вызывает поглощение связи N—H. Частота валентных колебаний NH в неассоциированной молекуле пиррола составляет 3496 $см^{-1}$ (в $CCl_4$), и интенсивность полосы выше, чем для насыщенных вторичных аминов. Существует четкая корреляция между кислотностью связи N—H и частотой соответствующих валентных колебаний, причем показано, что эффекты заместителей в α- и β-положениях приблизительно аддитивны. При наличии α-карбонильной или α-алкоксикарбонильной группы образуется внутримолекулярная водородная связь [15, 16] с группой NH [структуры **(8а)** и **(8б)**], причем частота колебаний NH может уменьшаться на 45 $см^{-1}$. Существуют также доказательства межмолекулярной водородной связи между NH и карбонильной группой. При наличии внутримолекулярной водородной связи частоты карбонильных групп также несколько уменьшаются (на 20—30 $см^{-1}$). Положение частот валентных колебаний карбонильных групп указывает на сопряжение их с пиррольным ядром [см. структуры **(7а)** и **(7б)**], причем частоты карбонильных групп в α-положении (например, 1732—1710 $см^{-1}$ в сложных эфирах) примерно на 20 $см^{-1}$ меньше, чем в β-положении (например, 1711—1701 $см^{-1}$ в сложных эфирах).



**(8а)** **(8б)**



**(9а)** **(9б)** **(9в)**

Из ИК-спектров и большого числа других физических методов следует, что кроме уже обсуждавшихся эффектов существует и такая водородная связь между молекулами пиррола, при которой NH-группа одной молекулы взаимодействует с π-электронной системой другой молекулы. Предложен ряд моделей [8ж], например структуры **(9а—в)**, и получены экспериментальные значения констант связи (0,14—0,40 $моль^{-1}$) и теплот образования таких димеров (6 кДж/моль).



### 17.1.3.3. Спектры ядерного магнитного резонанса

Пиррол дает в спектре ПМР два мультиплета с центрами при 6,33 $млн^{-1}$ (шкала δ) ($\alpha - H$) и 6,14 $млн^{-1}$ ($\beta - H$) и широкий сигнал около 7,25 $млн^{-1}$ (протон NH-группы) [17]. Сигналы группы CH становятся значительно более четкими при замещении атома водорода группы NH на дейтерий; в присутствии калиевой соли пиррола все сигналы делаются очень острыми. Как и в других ароматических системах, сигналы несколько изменяются с концентрацией и температурой вследствие межмолекулярного связывания, а в ароматических и полярных средах — в результате ассоциации с растворителем. Константы спин-спинового взаимодействия приведены в табл. 17.1.1; определены также константы $^{14}N—H$, $^{15}N—H$ и $^{13}C—H$ [8з].

Сдвиги сигналов циклических протонов в сторону слабых полей согласуются с наличием кольцевого тока, характерного для ароматической системы; в случае пиррола эти сдвиги все же не так велики, как в бензоле. На этом основании предложено [18], что ароматичность пиррола составляет 59 % ароматичности бензола, и это качественно согласуется с более низкой энергией резонанса пиррола по сравнению с бензолом. Этот простой вывод, однако, встретил возражения других авторов [19]; более подробно он обсуждается Госсауэром [8и] и Марони [20].

Алкильные заместители в пиррольном ядре вызывают изменение сдвига соседних протонов на 0,2—0,3 $млн^{-1}$ в сторону сильных полей, а для удаленных протонов — на 0,1—0,2 $млн^{-1}$. Электроотрицательные заместители у атома азота (например, карбонил) приводят к сильному парамагнитному сдвигу сигналов α-протонов ($\approx$0,5 $млн^{-1}$) и более слабому сдвигу в сторону слабых полей ($\approx$ 0,1 $млн^{-1}$) сигналов β-протонов [21]. Электроотрицательные группы у α-углеродного атома вызывают сдвиг в сторону слабых полей сигналов соседних β-протонов (на 0,7—0,8 $млн^{-1}$) и α′-протонов ($\approx$0,4 $млн^{-1}$); сигналы β′-протонов при этом лишь слабо изменяются ($\approx$0,1 $млн^{-1}$). Электроотрицательные β-заместители влияют на положение резонансных линий α- и β′-протонов аналогичным образом [22, 23]. Резонансные линии метильных и метиленовых групп, соседних с ацильными или другими электроотрицательными заместителями, также смещаются в сторону слабых полей примерно на 0,3 $млн^{-1}$. Эти сдвиги, как правило, аддитивны и часто бывают полезны при решении структурных вопросов.

*Таблица 17.1.1. Константы спин-спинового взаимодействия протонов пиррольного кольца (Гц)*

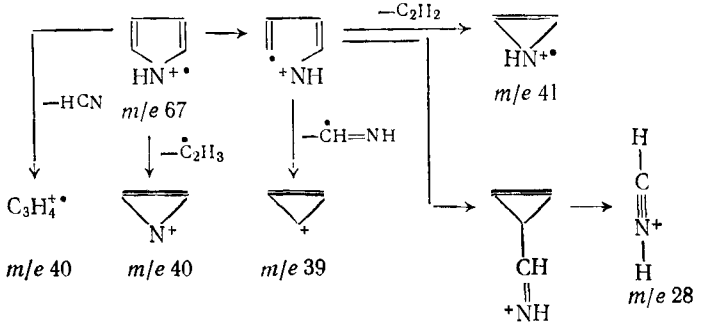
| | |
|---|---|
| $J_{1,2}$ 2,3—3,2 | $J_{2,4}$ 1,3—1,9 |
| $J_{1,3}$ 2,2—3,0 | $J_{2,5}$ 1,9—2,2 |
| | $J_{2,3}$ 2,3—3,2 |
| | $J_{3,4}$ 2,8—4,1 |

Изучены спектры $^{13}$C-ЯМР пиррола и большого числа замещенных пирролов [8к, 24, 25]; эта область исследований быстро развивается в связи с появлением спектрометров с Фурье-преобразованием. Сигналы α-углеродных атомов (118 млн$^{-1}$ от ТМС) находятся в более слабом поле, чем сигналы β-атомов (107,9 млн$^{-1}$).

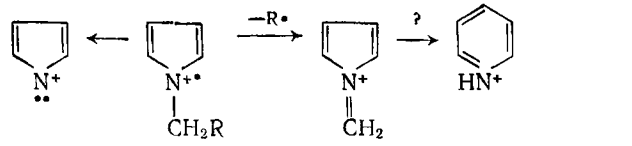
Изучены многие эффекты заместителей, и на основе этих данных часто удается предсказать с точностью до 0,5 млн$^{-1}$ положение сигналов в спектрах $^{13}$C-ЯМР [2].

### 17.1.3.4. Масс-спектры

Сам пиррол дает интенсивный молекулярный ион, а также пики с *m/e* 41; 40; 39 и 28, которые приписываются фрагментным ионам {схема (1)}. *N*-Алкилпирролы подвергаются фрагментации [26] с потерей либо алкильного заместителя, либо атома водорода {схема (2)}. Неизвестно, претерпевает ли ион, получаемый при отщеплении атома водорода, расширение цикла с образованием пиридиниевой структуры аналогично соответствующему переходу бензильных катионов в ионы тропилия. α- и β-С-Алкилпирролы фрагментируются по бензильному типу у β-связи (по отношению к кольцу) {схема (3)}, как и в случае *N*-алкилпроизводных, полученный ион может иметь пиридиниевую структуру. Изучена также фрагментация большого числа ацилпирролов и



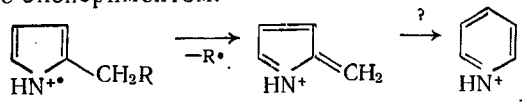

(1)




(2)

производных пирролкарбонового эфира, используемых в синтезе порфирина [8л, 27]; как правило, наблюдаемые пути распада укладываются в общепринятые схемы [27].

С помощью фотоионизационной масс-спектрометрии и другими методами был измерен потенциал ионизации пиррола и ряда его производных; полученные величины 8,20 и 8,90 эВ [ср. 8м] соответствуют первому и второму потенциалам ионизации. Выполнены также вычисления с помощью метода молекулярных орбиталей в различных вариантах; результаты расчета часто дают хорошее соответствие с экспериментом.



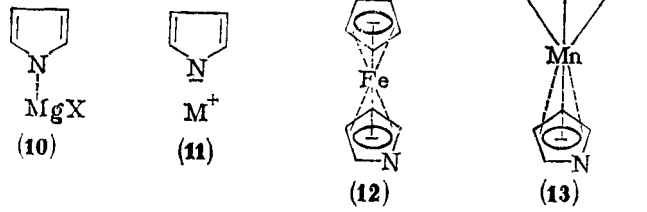

(3)

### 17.1.4. МЕТАЛЛПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛА

Группа NH пиррола имеет слабокислый характер; величина p$K_a$ пиррола 17,5 [28], но она очень резко уменьшается при введении в ядро электроноакцепторных групп [8н]. Так, две алкоксикарбонильные группы понижают p$K_a$ приблизительно до 13; p$K_a$ α-нитропиррола составляет 10,6; 2,4-динитропиррола 6,15; 2,5-динитропиррола 3,6, что указывает на более эффективное сопряжение электроноакцепторных α-заместителей с неподеленной электронной парой атома азота. Галогенные заместители также заметно повышают кислотность пирролов.

Натриевые и калиевые соли пиррола получают при обработке пиррола металлом или амидом металла в жидком аммиаке, а также прямой реакцией с металлом в инертном растворителе. Литиевую соль можно приготовить реакцией с литием в жидком аммиаке или с бутил- и фениллитием в эфирном растворе. *N*-Замещенные пирролы металлируются бутил- или фениллитием в α-положение.

Пирролы очень легко реагируют в эфирном растворе с реактивом Гриньяра, образуя *N*-пирролмагниевые производные (**10**). Эти соединения широко используются в синтезе, так как они алкилируются и ацилируются преимущественно по углероду, в то время как алкилирование и ацилирование щелочных солей пиррола происходит по атому азота. Такое различие в реакционной способности связывают с координацией иона магния с анионом пиррола, тогда как щелочные соли (**11**), вероятно, полностью диссоциированы. Спектры ЯМР магниевых и щелочных солей пиррола очень сходны, откуда следует, что магний связан с азотом, а не углеродом [29].




(**10**) (**11**) (**12**) (**13**)

*N*-Литиевые соли склонны к С-алкилированию, вероятно по той же причине, что и производные Гриньяра. Однако в более

полярных растворителях производные Гриньяра и литиевые соли диссоциированы из-за комплексования металла растворителем, и замещение идет преимущественно по азоту (например, в гексаметилфосфортриамиде [30]). Имеет значение и природа алкилирующего агента; более активные алкилгалогениды (например, аллилгалогениды) быстро вступают в *C*-замещение по углероду.

Получены и другие *N*-металлические комплексы пиррола, например с кадмием и цинком; иногда их используют в синтезе *C*-алкил- и *C*-ацилпирролов. 1-Метил-2-медные(I) комплексы [30] получены из соответствующих литиевых солей; *C*-ртутные(II) комплексы можно получить прямой реакцией пиррола с солями ртути.

Синтезированы [31] π-комплексы пиррола с некоторыми переходными металлами, например (**12**) и (**13**). Соединение (**12**) представляет собой моноазааналог ферроцена; биспирролил(диаза)аналог до сих пор неизвестен. Биспирролилтитаноценовые аналоги — очень нестабильные и высокореакционноспособные жидкости [32].

### 17.1.5. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Электрофильное замещение — самая характерная реакция пиррола и большинства его простых производных [20], тогда как с нуклеофилами они практически не реагируют. Действительно, пиррол часто сравнивают с фенолом или анилином по его реакционной способности к электрофилам и кислороду или окислителям. Пиррол и его простые алкилпроизводные из-за «π-избыточного» характера [14] полимеризуются под действием многих обычных кислых электрофилов; электроноакцепторные заместители (например, алкоксикарбонильные группы), напротив, стабилизуют ядро, и такие соединения можно с успехом нитровать и сульфировать. Другая важная особенность химии пирролов — их амфотерный характер:

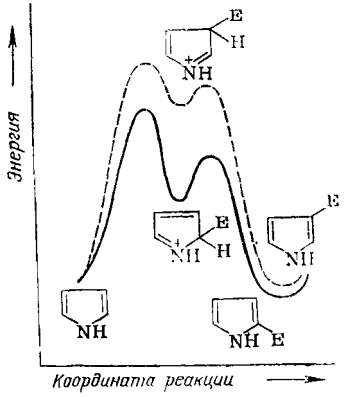
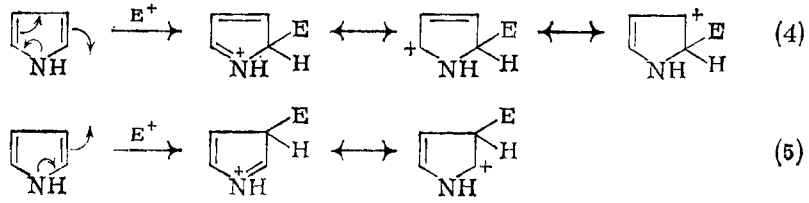



Рис. 17.1.1. Энергетические профили реакции электрофильного замещения пиррола.

хотя разбавленные водные растворы пиррола нейтральны, атом водорода группы NH не только имеет достаточно кислую природу для того, чтобы удаляться под действием сильных оснований (см. предыдущий раздел), но в кислой среде может протонироваться и ядро.

Сам пиррол вступает в электрофильное замещение преимущественно по α-углеродным атомам; если эти положения заняты, реакция происходит у β-углерода. Замещение по азоту (исключая реакции обратимого протонирования) идет нормально только в щелочной среде через промежуточное образование аниона. Преимущественное образование продуктов α-замещения можно качественно объяснить, рассматривая интермедиаты Уэланда, участвующие в α- и β-атаке {схемы (4), (5)}. При α-атаке интермедиат имеет три резонансные формы с делокализацией положительного заряда по четырем атомам; при β-атаке σ-комплекс имеет только две резонансные формы, причем образуется кросс-сопряженная система. В обоих случаях пиррольное кольцо проявляет свойства енамина. Энергетические профили реакций α- и β-замещения показаны на рис. 17.1.1, причем бо́льшая стабилизация σ-комплекса при α-атаке дает более низкую энергию активации. Однако при-



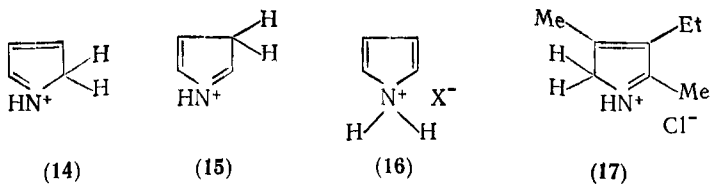

(4)

(5)

сутствие в ядре электроноакцепторных заместителей может изменить ситуацию. Так, наличие α-алкоксикарбонильной группы может привести к тому, что входящий электрофил направится не к α′-C-, а к β′-C-атому [33], то есть займет *«псевдо-мета»*-положение по отношению к акцептору (см. ниже).

#### 17.1.5.1. Протонирование

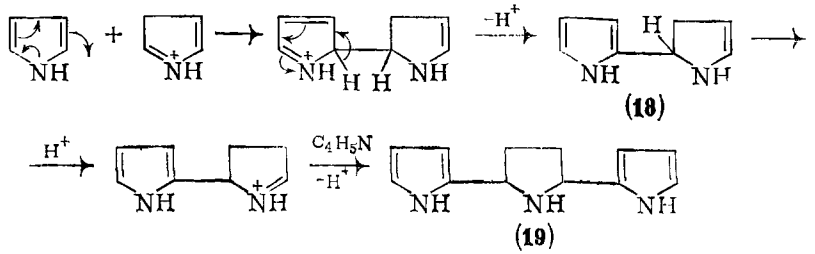
Протон группы NH очень быстро обменивается в щелочных, кислых и даже нейтральных средах; последнее легко наблюдать по спектру ПМР пиррола, снятому в дейтерохлороформе. При добавлении $D_2O$ сигнал группы NH немедленно исчезает. Обмен протонов CH происходит, однако, лишь в более кислых средах, причем α-протоны обмениваются приблизительно в 2 раза быстрее, чем в положении β (см. рис. 17.1.1). В апротонных средах может происходить полное α-протонирование; действительно, при пропускании газообразного HCl в эфирный раствор криптопиррола образуется [17] кристаллический гидрохлорид (**17**). Аналогичные соли получены также из других алкилпирролов; их структуры подтверждены ПМР- и УФ-спектрами [17, 34, 35]. Очевидно, что в этих случаях образуется термодинамически наиболее устойчивая соль; β-протонированные соли (**15**) не наблюдались, хотя они должны образовываться в качестве интермедиатов при обмене β-протонов. При быстром обмене протонов (или азота) могут образовываться *N*-протонированные формы (**16**), но вследствие потери ароматичности время жизни этих интермедиатов



(14) (15) (16) (17)

очень мало. *N*-Метилпиррол в кислых растворах обменивает α- и β-протоны, но пирролальдегиды, -кетоны и т. п. преимущественно протонируются по кислороду. Величина $pK_a$ сопряженной кислоты пиррола [структура (**14**)] —3,8, у его насыщенного аналога (пирролидина) +11,3. Основность значительно увеличивается при возрастании числа алкильных групп [35]; $pK_a$ 2,3,4,5-тетраметилпиррола лежит около +3,7.

Давно известно, что обработка пиррола минеральной кислотой дает смесь полимеров («пиррол-красный»); при определенных условиях можно выделить с низким выходом тример (**19**) [36]. Образование последнего объясняется первоначальным взаимодействием непротонированного пиррола с β-протонированной формой,



(18)

(19)

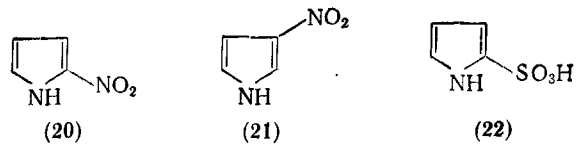
(6)

как показано на схеме (6) [37, 38]. Димер самого пиррола (**18**) не был изолирован, однако из α-моно- и α,β-диалкилпирролов легко образуются димерные продукты [38]. Тримеры алкилпирролов не получаются, вероятно, по стерическим причинам, а также из-за более низкой электрофильности димерных солей, обусловленной донорными свойствами алкильных групп.

### 17.1.5.2. Нитрование

Обычные агенты, применяемые при нитровании бензола, вызывают глубокое разложение пиррола, однако при более низкой температуре ацетилнитрат (полученный из азотной кислоты и уксусного ангидрида) дает с умеренным выходом α-нитропиррол (**20**) наряду с меньшими количествами β-нитропиррола (**21**). Изучение кинетики реакции показало, что скорость нитрования по С-2 примерно в 4 раза выше, чем по С-3; это согласуется с относительными выходами продуктов нитрования [39]. *N*-Алкилпирролы дают бо́льшие количества β-нитропирролов, но более реакционноспособный 2-метилпиррол образует смесь 2-метил-5-нитро- и 2-метил-3-нитропирролов с преобладанием первого изомера.





(20) (21) (22)

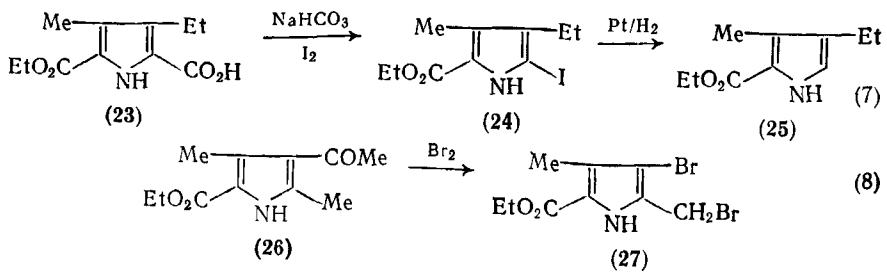
### 17.1.5.3. Сульфирование

Серная кислота вызывает полное разложение пиррола, однако 2-сульфокислоту (**22**) можно получить с отличным выходом при нагревании при 100 °С пиррола с комплексом пиридин-$SO_3$. Если оба α-положения заняты, сульфирование идет в β-положение.

### 17.1.5.4. Галогенирование

При реакции пирролов с галогенами очень легко образуются тетрагалогенпирролы. Получить моногалогенпроизводные, как правило, трудно; синтез этих соединений удается только в специально подобранных условиях. Галогенпирролы не очень стабильны и быстро разлагаются на свету и на воздухе; тетраиодпиррол даже использовался как антисептик. α-Алкилпирролы реагируют с галогенами, сульфурилхлоридом и *трет*-бутилгипохлоритом по радикальному механизму; замещение одинаково легко проходит как в ядре, так и в примыкающей к нему метиленовой группе и дает более сложные соединения. В присутствии электроноакцепторных заместителей возможна селективная реакция с образованием замещенных в ядре производных; такие превращения иногда используются в синтезе, так как галоген можно использовать в качестве защитной группы.

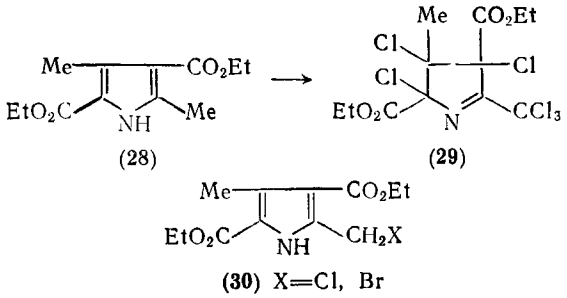
Карбоксильные и ацильные группы в ядре часто можно заменить на бром или иод, а последний легко удаляется каталитически. Метод полезен в синтезе незамещенных пирролов. Два примера приведены на схемах (7) и (8).



(23) (24) (25) (7)

(26) (27) (8)

Пиррол Кнорра (**28**) реагирует даже с 6 моль сульфурилхлорида [43], образуя гексахлорпирролин (**29**) {схема (9)}, однако в более мягких условиях можно получить монобромметил- и монохлорметилпроизводные (**30**).



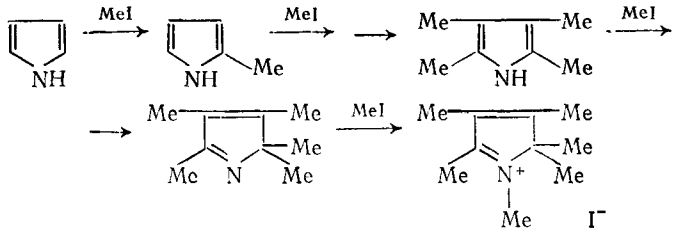
(9)

(28) (29)

(30) X=Cl, Br

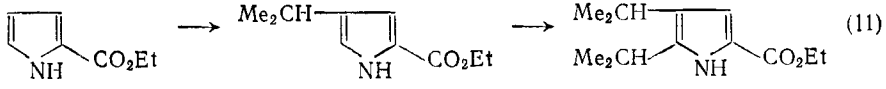
### 17.1.5.5. Алкилирование

Пирролы реагируют с аллил- или бензилгалогенидами в мягких условиях в присутствии слабых оснований, но если исходный пиррол имеет несколько незамещенных положений, то реакция часто сопровождается полиалкилированием и полимеризацией. При повышенной температуре пиррол может реагировать и с менее активными алкилгалогенидами, например, с метилиодидом при 100—150 °C он дает полиметилпирролы {схема (10)} и полимеры.



(10)

Реакция изопропилирования пирролкарбоновых-2 эфиров по Фриделю-Крафтсу дает *«мета»*-замещенный продукт (**31**) и 4,5-диизопропилпроизводное (**32**) {схема (11)} [33], которое может получаться при повторной атаке в четвертое положение с последующей перегруппировкой. Поскольку алкилирование пиррола и алкилпирролов по Фриделю-Крафтсу дает преимущественно продукты полиалкилирования и полимеризации, оно редко используется препаративно.



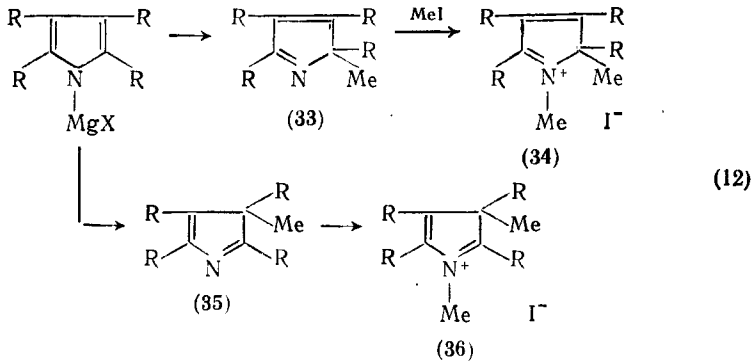
(11)

(31) (32)

Как описано в разделе 17.1.4, пиррольные производные Гриньяра алкилируются в основном по положению 2; *N*-алкилпроизводные лучше получать из солей со щелочными металлами. В случае полиалкилпирролов алкилирование производных Гриньяра идет как в положение 2, так и 3, хотя первое преобладает.



Если же положение 2 (или 3) занято, то могут получиться слабоосновные неароматические пирролении (**33**) и (**35**) [44], которые легко алкилируются далее по азоту с образованием соответствующих солей (**34**) и (**36**) {схема (12)}.



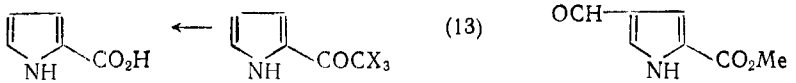
(12)

(33) (34) (35) (36)

### 17.1.5.6. Ацилирование

*N*-Ацилирование пирролов легко проходит при реакции щелочных солей пиррола с ацилхлоридами; *N*-ацетилпиррол с низким выходом образуется также при ацилировании уксусным ангидридом в присутствии ацетата натрия. Ацилирование производных Гриньяра приводит преимущественно к продуктам *C*-замещения наряду с меньшими количествами *N*-ацилпроизводных.

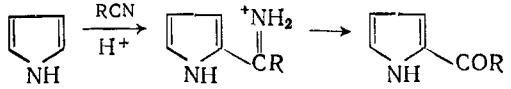
Пирролы, замещенные акцепторными радикалами, ацилируются по Фриделю-Крафтсу в присутствии таких катализаторов, как хлорид алюминия, тетрахлорид олова, трифторид бора; реакцию проводят в дисульфиде углерода, метиленхлориде, нитрометане и аналогичных растворителях. Пиррол, и особенно алкилпирролы, можно непосредственно ацилировать ангидридами кислот без катализатора. Сам пиррол при нагревании с уксусным ангидридом выше 100 °C дает 2-ацетил- и 2,5-диацетилпирролы, причем дополнительные алкильные группы облегчают реакцию. Трифторуксусный ангидрид и трихлорацетилхлорид реагируют с пирролом, образуя 2-тригалогенацетильные производные (**37**) {схема (13)} [45], которые можно легко и с отличным выходом гидролизовать в щелочной среде до пирролкарбоновой кислоты. Смешанный ангидрид уксусной и трифторуксусной кислот с хорошим выходом дает 2-ацетилпиррол. Менее активные эфиры пирролкарбоновой-2 кислоты формилируются в условиях реакции Фриделя-Крафтса алкилдихлорметиловыми эфирами по типу *«мета»*-замещения с образованием 4-формилпирролкарбоновых эфиров (**39**).



(13)

(38) (37) X = Cl, F (39)

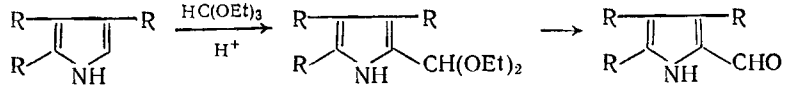
Прямое формилирование пиррола удается провести по Гаттерману [47] действием безводного цианида водорода и сухого газообразного HCl в эфире или хлороформе. Промежуточный продукт — гидрохлорид альдимина — гидролизуется в слабощелочной среде с образованием 2-формилпиррола {схема (14)}. В родственной реакции Губена-Геша используются ароматические или алифатические нитрилы в присутствии хлорида водорода, причем получаются 2-ацилпирролы {см. схему (14)}.




(14)

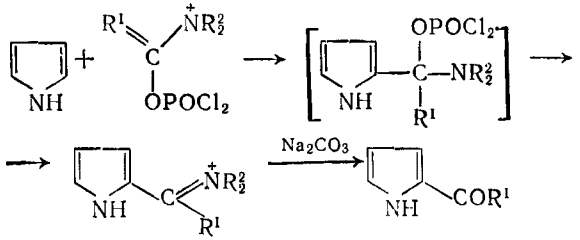
R = H, Alk или Ar

Замещенные пирролы можно формилировать и ацилировать аналогично, причем алкилпирролы легче реагируют; при наличии электроноакцепторных заместителей может потребоваться катализатор, например $ZnCl_2$ или $BF_3$. Вместо свободного цианида водорода можно применять цианид цинка [48] и *сим*-триазин [49]. Позднее был предложен менее опасный реагент — триэтилортоформиат в присутствии трифторуксусной кислоты [50] {схема (15)}. При реакции пиррола с хлороформом в сильнощелочной среде по Реймеру-Тиману также получен 2-формилпиррол, но из-за образования дихлоркарбена при этом идут побочные процессы расширения цикла (см. ниже).




(15)

В настоящее время наиболее полезным и общим методом формилирования [52] и ацилирования [53] пирролов является реакция Вильсмейера-Хаака, применимая также и к другим реакционноспособным ароматическим соединениям — тиофену, индолу и даже полиметоксибензолам. Пиррол обрабатывают комплексом хлороксид фосфора-*N*,*N*-диалкиламид {схема (16)} и промежуточную соль имина затем гидролизуют в слабощелочной среде. Каждую стадию можно контролировать спектрофотометрически. Обычно достигаются очень высокие выходы, и метод можно использовать не только для получения формил- и ацил-пирролов, но и в синтезе ароилпирролов, дипиррилкетонов и пирролилпирролинов (см. ниже).

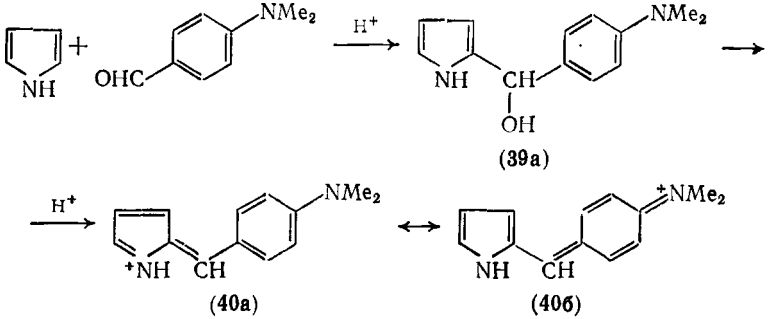



(16)



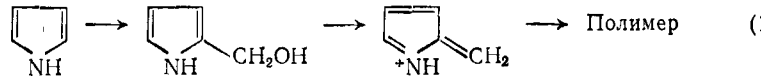
### 17.1.5.7. Реакции с альдегидами и кетонами

Пирролы дают классическую цветную реакцию Эрлиха с *п*-диметиламинобензальдегидом в слабокислой среде с образованием красно-фиолетовых продуктов, например (40) {схема (17)}. Промежуточно получается карбинол (39а), от которого затем отщепляется вода. Реакция характерна для всех пирролов с незанятым α- или β-положением или со сложноэфирной группой в ядре, которая при нагревании с кислотой, введенной в качестве реагента, может гидролизоваться и декарбоксилироваться.



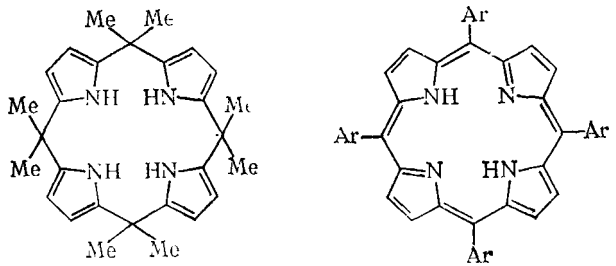

(17)

Аналогичная реакция пирролальдегидов с α-незамещенными пирролами дает оранжево-красные дипиррилметены (см. ниже). Промежуточные карбинолы обычно выделить нельзя, но с формальдегидом в слабощелочной среде пиррол дает *N*-гидроксиметил- или 2,5-бис(гидроксиметил)производные; в кислой среде формальдегид и другие алифатические альдегиды конденсируются с пирролом, образуя полимеры {схема (18)}, так как продукты отщепления воды — метиленпирроленины — вступают далее в реакцию самоконденсации; иногда могут получаться и небольшие количества порфина [53]. Эта реакция напоминает сополимеризацию фенолов и альдегидов. В случае пирролов с электроноакцепторными заместителями можно, однако, получить симметричные дипирилметаны (см. ниже). Катализированная кислотой конденсация ацетона [54] с пирролом приводит к устойчивому циклическому тетрамеру (41) (порфириногену); полимер не образуется, по-видимому, из-за стерического влияния метильных групп, которые удерживают пиррольные кольца в одной плоскости, что способствует циклизации тетрамера в порфириноген. Пиррол и его 3,4-алкилпроизводные реагируют с ароматическими альдегидами в кислых растворах в присутствии воздуха с образованием *мезо*-тетраарилпорфиринов, например (42) (выход 10—20 %). 3,4-Диалкилпирролы в присутствии воздуха также

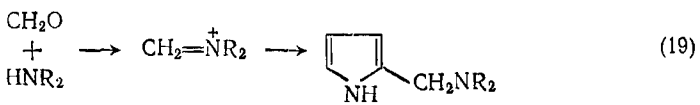



(18)

образуют с алифатическими альдегидами и формальдегидом порфирины.



(41) (42)



(43) (44)

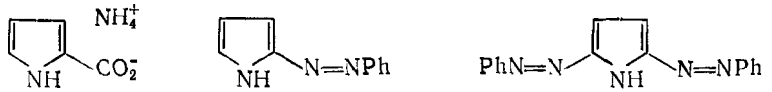
(19)

Получение оснований Манниха (44) из пирролов, формальдегида и вторичного амина {схема (19)} — препаративно важная реакция [56] с участием иминиевого интермедиата. Еще один пример такого рода представляет синтез бипиррольного остатка продигиозина (см. ниже).

### 17.1.5.8. Другие реакции электрофильного замещения

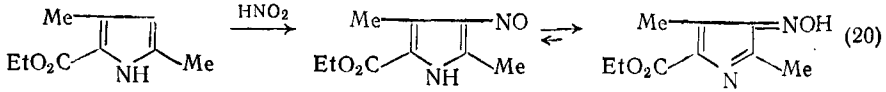
Кроме основных описанных выше реакций, большая часть которых имеет важное практическое значение, интересны препаративно и в аналитических целях также некоторые другие примеры электрофильного замещения пирролов.

Эфиры акриловой кислоты, акрилонитрил и малеиновый ангидрид реагируют с некоторыми α-незамещенными пирролами по типу реакции Михаэля. Конденсация идет в присутствии кислот или таких оснований, как этилат натрия и гидроксид бензилтриметиламмония, с образованием продуктов *C*-ацилирования [57].



(45) (46) (47)

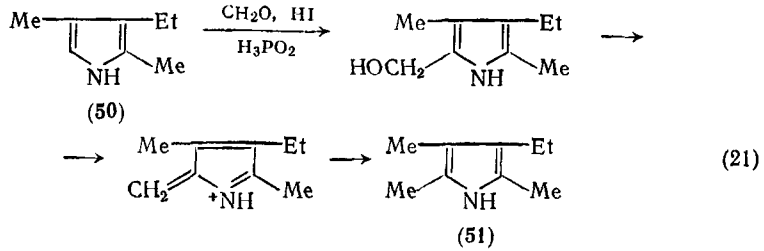
Пиррол, как и фенол, можно карбоксилировать, нагревая его с водным раствором карбоната аммония под давлением; при этом образуется аммонийная соль (45) пирролкарбоновой-2 кислоты. Пирролы с незанятыми α- или β-положениями быстро вступают в реакцию азосочетания в нейтральной или слабокислой среде. Сам пиррол дает в этих условиях моноазопроизводное (46); в щелочных растворах образуется биспроизводное (47). При нитрозировании пиррола и алкилпирролов может идти расщепление цикла или окисление цикла и алкильных групп, но в присутствии электроноакцепторных групп [как в (48)] удается с умеренным выходом выделить мононитрозопиррол [например, (49)] по схеме (20). Изотиоцианаты и изоцианаты при реакции с пирролом и алкилпирролами, имеющими незанятые положения, дают соответственно тиоамиды и амиды.



(48) (49а) (49б)

(20)

«Восстановительное алкилирование» по незанятым α- и β-положениям можно провести при нагревании пиррола с формальдегидом и HI, например по схеме (21). Эту реакцию недавно применили для характеристики порфиринов, восстанавливая их в смесь алкилпирролов, которая затем анализировалась с помощью ГЖХ и масс-спектрометрическим методом [58].



(50) (51)

(21)

### 17.1.5.9. Выводы по эффектам заместителей

Правила электрофильного замещения пирролов, предложенные Трейбсом [59], сводятся к следующему:

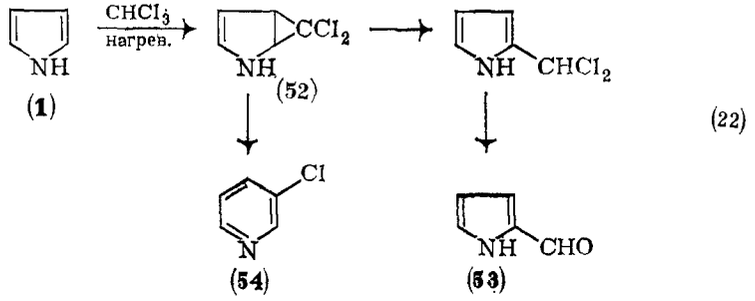
1. В присутствии электроноакцепторных заместителей в α-положении замещение идет преимущественно в β′- (и α′-) положения.
2. Электронодонорные заместители в α-положении направляют вступающую группу в соседнее β-положение или в α′-положение.
3. Электроноакцепторные заместители, находящиеся в β-положении, направляют вступающую группу в α′-положение.
4. Электронодонорные заместители, находящиеся в β-положении, направляют вступающую группу, как правило, в α-положение.

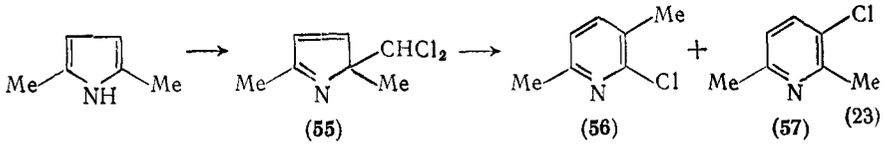
Будет ли реакция действительно идти так, как указывают эти правила, конечно, зависит от того, свободны или заняты соответствующие положения, а также от донорной и акцепторной силы заместителей {см. схемы (4), (5)}.

Обзор по относительной реакционной способности пиррола и других гетероциклических систем опубликован Марино [20].

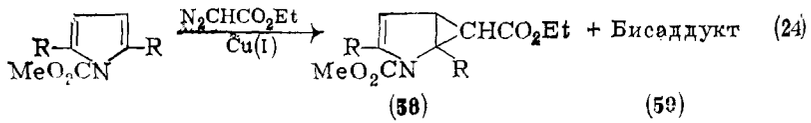
### 17.1.6. РЕАКЦИИ С КАРБЕНАМИ [60] И НИТРЕНАМИ

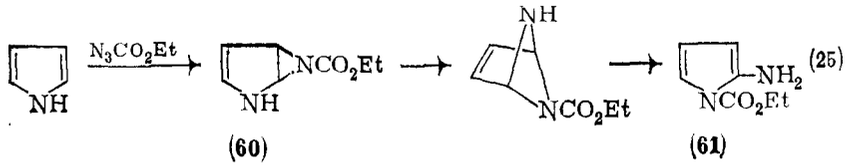
Обработка пиррола хлороформом и сильными основаниями приводит к смеси 2-формилпиррола (**53**) и 3-хлорпиридина (**54**). Механизм реакции заключается, вероятно, в первоначальном образовании дихлоркарбена, который внедряется по двойной связи пиррола [61]; полученный интермедиат (**52**) далее перегруппировывается, как показано на схеме (22). В ряде случаев были выделены дихлорметилпирролениины, например (**55**) из 2,5-диметилпиррола. В принятых условиях реакции (**55**) не превращался в хлорпиридин [62], хотя в присутствии таких сильных оснований, как бутиллитий, шла перегруппировка [63] в 2- и 3-хлордиметилпиридины (**56**) и (**57**) {схема (23)}. Выходы производных пиридина можно улучшить, генерируя карбен из дихлорметана и бутиллития или пиролизом трихлорацетата натрия [62].




Карбены, полученные при разложении диазоуксусного эфира под действием меди или света [64], реагируют с пирролами, образуя α-пирролуксусные эфиры, а при уже занятом α-положении — продукты β-замещения. В то же время *N*-алкоксикарбонилпирролы дают с диазометаном и диазоуксусным эфиром в присутствии солей одновалентной меди 2,3-гомопирролы (**58**) наряду с бисаддуктами (**59**) {схема (24)} [65].

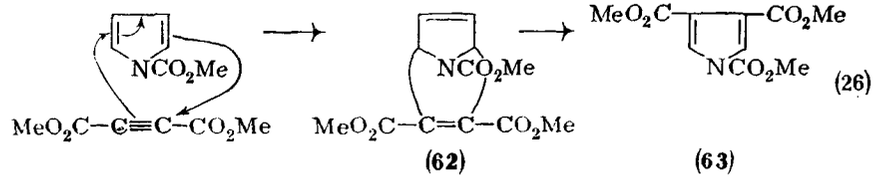


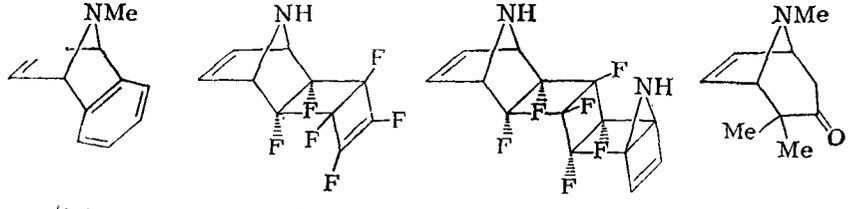

Этоксикарбонилнитрен, получаемый пиролизом азидомуравьиного эфира, дает 2-амино-*N*-этоксикарбонилпиррол (**61**) [66]. Предполагаемый механизм {схема (25)} включает реакцию 2,3-присоединения с образованием гомоазапиррола (**60**), последующую перегруппировку в 2,5-аддукт и раскрытие цикла; возможно также, что 2,5-аддукт образуется непосредственно.

### 17.1.7. РЕАКЦИИ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА

Сам *пиррол вступает в реакцию* Дильса-Альдера с большим трудом, вероятно из-за ароматического характера, обусловленного сопряжением неподеленной пары атома азота с двойными связями. Такие типичные диенофилы, как малеиновая кислота, ацетилендикарбоновый эфир и азодикарбоновый эфир, присоединяются к пирролу по типу реакции Михаэля (см. выше), однако *N*-метоксикарбонилпиррол реагирует с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты, образуя 1,3,4-триметоксикарбонилпиррол {схема (25)} [67]. Вначале, вероятно, по схеме Дильса-Альдера получается аддукт (**62**), который затем подвергается ретродиеновому распаду. Интермедиат (**62**) был выделен; изучены его химические свойства. *N*-Метил- и *N*-бензилпирролы присоединяют ацетилендикарбоновый эфир, в основном по типу реакции Михаэля [68]; небольшие количества побочных продуктов образуются, по-видимому, в результате вторичных превращений аддуктов Дильса-Альдера.




Дегидробензолы конденсируются с *N*-алкоксикарбонил- и *N*-алкилпирролами по Дильсу-Альдеру, давая производные азанорборнадиена, например (**64**). Очень активный диенофил гексафторбицикло[2.2.0]гексадиен-2,5 дает с незамещенным пирро-

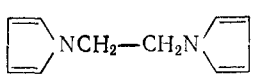


лом [69] моно - и бисаддукты (65) и (66). Аналогично могут реагировать и диполярофилы; например, 2,2-диметилциклопропанон образует с *N*-метилпирролом азабициклогептанон (67) [70], который термически перегруппировывается в смесь двух пирролов.

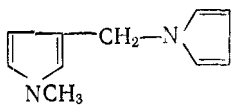
Реакции типа присоединения Дильса-Альдера с участием синглетного кислорода обсуждаются ниже (см. разд. 17.1.11).

### 17.1.8. СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Реакция с трифенилметильными радикалами дает с умеренным выходом 2,4-бис(трифенилметил)-$\Delta^3$-пирролин; *N*-замещенные пирролы при нагревании с пероксидом бензоила превращаются в 2-бензоилоксипроизводные. Пиррол реагирует с *трет*-бутилгидропероксидом, образуя следы пирролинилпиррола, в то время как *N*-метилпиррол отщепляет водород из метильной группы и дает следы «димеров» (68) и (69) [71]. При галогенировании и ацетоксилировании алкильных групп, находящихся в боковой цепи, вероятно, тоже первоначально отщепляется водород.



(68)



(69)

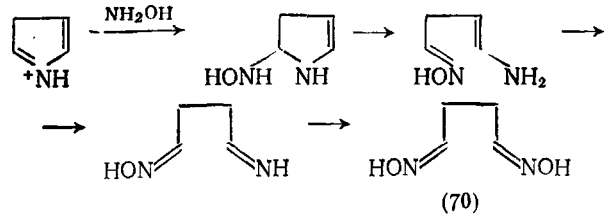
При окислении тетрафенил- и пентафенилпирролов диоксидом свинца или полярографически получаются относительно устойчивые окрашенные радикалы. Радикальные реакции почти наверняка имеют место при автоокислительной полимеризации алкилпирролов.

### 17.1.9. РЕАКЦИИ РАСКРЫТИЯ ЦИКЛА

В то время как кольцо фурана очень легко раскрывается в кислой среде, а кольцо тиофена довольно устойчиво, циклическая система пиррола занимает по реакционной способности промежуточное положение. Так, при обработке пиррола гидроксиламином и 0,5 экв. хлороводородной кислоты с умеренным выходом получают 1,4-диоксим (70); 2,5-диметилпиррол реагирует аналогично. Возможно, что механизм реакции заключается в первоначальном протонировании с образованием соли β-пирроленина, которая вступает с гидроксиламином в реакцию нуклеофильного присоединения; в результате дальнейших превращений образуется продукт раскрытия цикла {схема (27)}. Не исключено, что гидролиз до 1,4-дикетона происходит до образования оксима. Аналогичная реакция идет и с 2,4-динитрофенилгидразином.

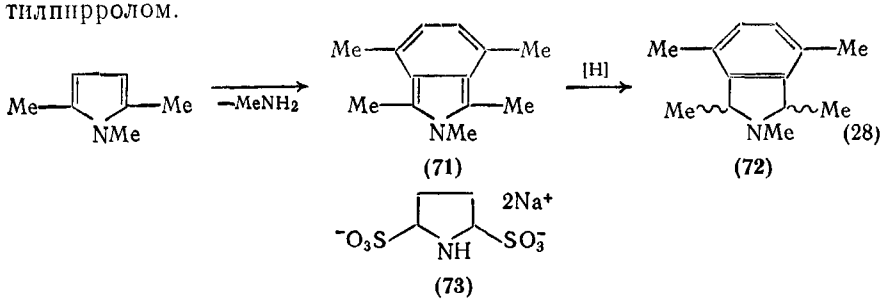
2,5-Диметилпиррол самоконденсируется при нагревании в растворе уксусной кислоты; образующийся изоиндол (71) охарактеризован [71а] восстановлением цинком или оловом и кислотой в





(70) (27)

смесь стереоизомеров 1,3,4,5-тетраметилизоиндолина (72). Возможно также, что реакция начинается с протонирования пиррола, после чего следует либо гидролиз в ацетонилацетон, реагирующий с диметилпирролом, либо прямая реакция β-пирроленина с диметилпирролом.



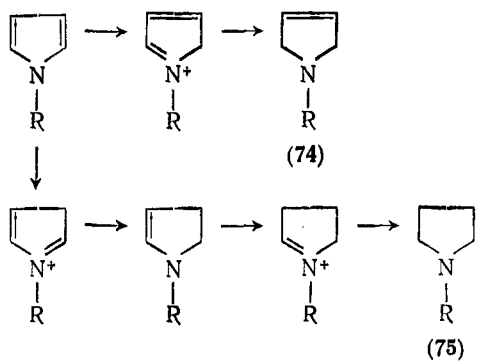
(71) (72) (28)

(73)

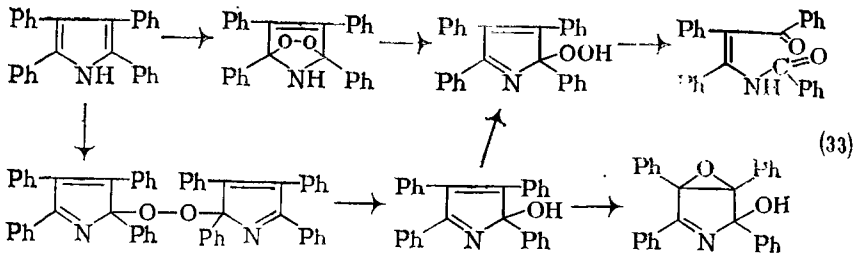
При нагревании пиррола в запаянной трубке с гидросульфитом натрия образуется динатриевая соль, которой приписывают структуру (73); эта соль легко раскрывает цикл под действием щелочей и кислот.

### 17.1.10. РЕАКЦИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Пиррол можно восстановить в пирролидин с практически количественными выходами при умеренной температуре и давлении над разнообразными катализаторами — платиной, палладием и другими благородными металлами, а также над никелем Ренея.



(74) (75) (29)



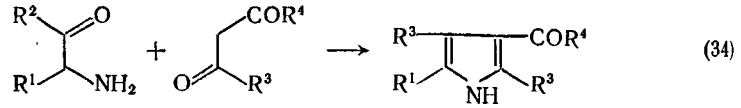
(33)

### 17.1.12. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ

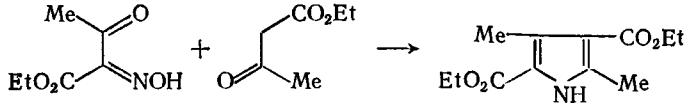
Существует много различных способов образования циклической системы пиррола из алифатических интермедиатов; главным стимулом этих исследований послужила необходимость в промежуточных пиррольных соединениях для синтеза порфиринов и родственных структур, имеющих биологическое значение. С помощью наиболее важных синтетических методов получают замещенные пирролы, у которых затем, смотря по обстоятельствам, модифицируют или совсем отщепляют боковые цепочки (см. разд. 17.1.13).

#### 17.1.12.1. Синтез Кнорра

Эта реакция и ее модификации представляет собой самый важный и наиболее распространенный способ построения пиррольного кольца. Первоначальный вариант метода состоял в конденсации α-аминокетона с β-дикарбонильным соединением {схема (34)}. Классическим примером такого синтеза [86] служит образование «пиррола Кнорра» (**89**) при восстановительной конденсации оксиминоацетоацетата и ацетоуксусного эфира в присутствии цинка в ледяной уксусной кислоте {схема (35)}.



(34)



(35)

(89)

Аминокетонный компонент чаще всего получают, восстанавливая *in situ* оксиминопроизводное, которое, в свою очередь, образуется при нитрозировании кетона или β-дикарбонильного соединения нитритом натрия или амилнитритом в ледяной уксусной кислоте. В качестве восстановителей используют также дитионит натрия и амальгаму натрия [87], но чаще всего применяется

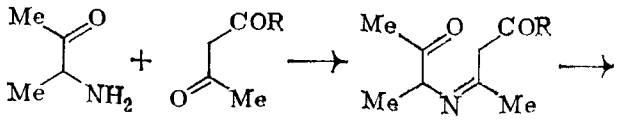


цинк в уксусной кислоте. Исходные аминокетоны можно получить также и независимым способом [88] и хранить в виде солей, так как свободные основания легко димеризуются в дигидропиразины. *N*-Алкил- и *N*-ариламинокетоны дают в синтезе Кнорра соответствующие *N*-замещенные пирролы [89].

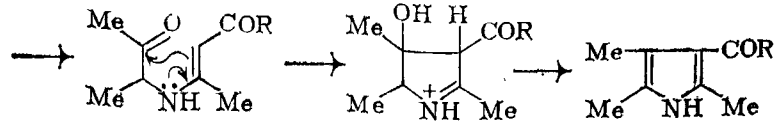
Другим компонентом реакции служит обычно β-кетоэфир или β-дикетон с достаточно активной метиленовой группой; скорость ее конденсации с кетогруппой α-аминокетона должна быть выше скорости димеризации последнего. Выходы в синтезе Кнорра обычно составляют лишь 40—60 %, но реакция относительно проста, и ее исходные материалы, как правило, легко доступны.

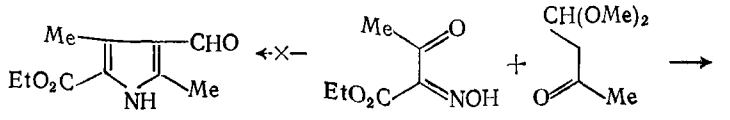
Точный механизм реакции довольно сложен и не изучался в деталях, но все приходят к общему мнению, что β-дикарбонильный компонент сначала реагирует с аминогруппой аминокетона, а связь β—β′ пиррола образуется на следующей стадии {схема (36)}.

Попытка Фишера и Финка [90] использовать производное β-кетоальдегида заложила фундамент новой важной модификации метода: продуктом реакции оказался не пирролальдегид (**91**), а 5-метилпирролкарбоновый-2 эфир (**92**), образующийся при отщеплении ацетильной группы от ацетоуксусного эфира {схема (37)}. Аналогично, гидроксиметиленкетон, полученный из бутанона, дает в основном 4,5-диметилпирролкарбоновый эфир (**93**), хотя при этом могут получаться и различные количества 3,4,5-триметилпирролкарбонового эфира (**94**) {схема (38)} [91]. Соединение (**93**), вероятно, образуется так же, как и пиррол (**92**), а (**94**) — при отщеплении гидроксиметиленовой (или формильной) группы.

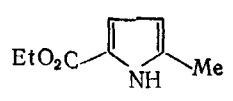


(36)



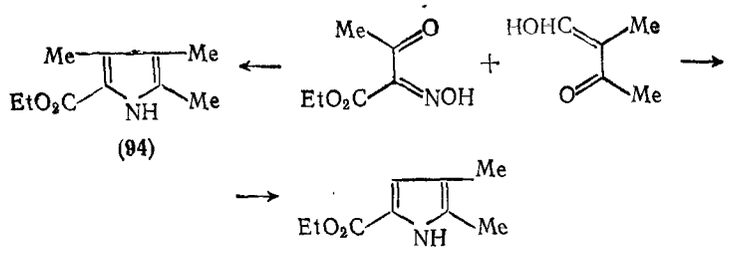


(91)



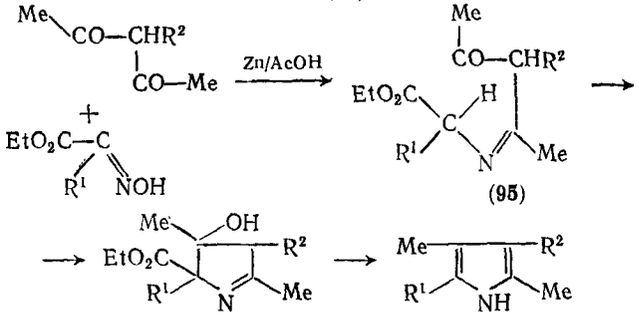
(92)

(37)



(94) (38)

(93)

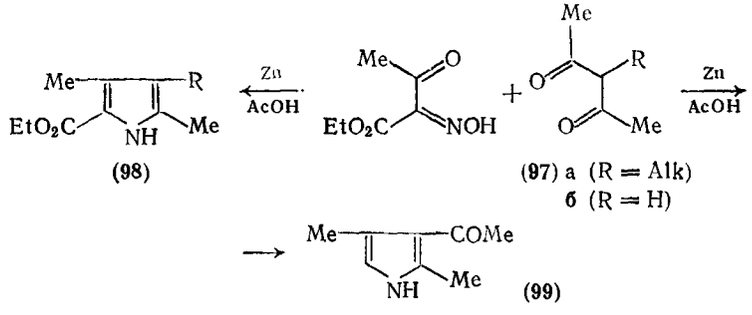


(95)

(96) а ($R^1 = CO_2Et$)
б ($R^1 = CN$)

(39)

Клейнспен [92] еще более расширил возможности метода, использовав аминомалоновые эфиры, которые при конденсации с β-дикетонами (**95**) давали пирролкарбоновые эфиры (**96**) {схема (39)}. Аминомалоновые эфиры получают обычным нитрозированием с последующим восстановлением цинком в уксусной кислоте. Исходя из этилового эфира цианоуксусной кислоты (или даже из малонодинитрила), аналогично синтезируют α-цианопирролы. Позднее было показано, что оксимино-β-кетоэфиры также



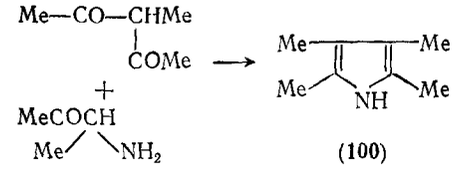
(98) (97) а (R = Alk)
б (R = H)

(99) (40)

вступают в восстановительную конденсацию с алкил-β-дикетонами (**97а**) [93, 94], давая триалкилпирролы (**98**), но сам ацетилацетон (**97б**) при этом реагирует по нормальной схеме Кнорра и дает β-ацетилпиррол (**99**) {схема (40)}. Вначале было не вполне ясно, которая из ацетильных групп отщепляется в ходе синтеза;



этот вопрос решился, когда в реакцию ввели различные кетоэфиры [93] (во всех случаях были получены одни и те же продукты, следовательно, уходила ацильная группа), а также в экспериментах с $^{14}C$-меченными соединениями [95]. Различие в направлении реакции объясняют уменьшением кислых свойств β-дикетона под влиянием алкильных групп, в результате чего снижается вероятность его конденсации с карбонильной группой аминокетоэфира.

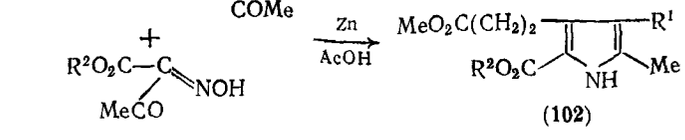


(100) (41)

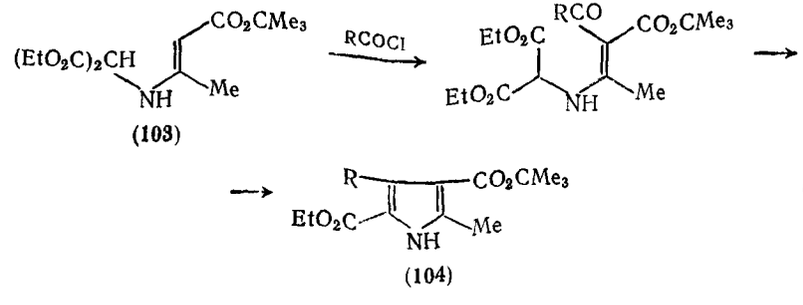
Использование этой модификации в других случаях привело к тому, что она стала одним из самых гибких методов синтеза пирролов; этим способом можно прямо синтезировать даже тетраалкилпирролы, например (**100**) {схема (41)} [96].

Аминокетонный компонент получают не только из малонового или β-кетоэфиров, но также из β-дикетонов и β-кетоамидов; в этом случае продуктами реакции оказываются соответственно α-ацилпирролы или пирроламиды. Более того, можно использовать несимметричные дикетоны [97, 98], и такая конденсация, как правило, идет региоспецифично {например, по схеме (**42**)}. Вариантом этой реакции [99] является ацилирование енамина (**103**) (из аминомалонового эфира и β-кетоэфира) с последующей циклизацией в α-метил-β′-алкилпиррол (**104**) {схема (43)}.

(101) а ($R^1 = Me$)
б ($R^1 = CH_2CO_2Me$)



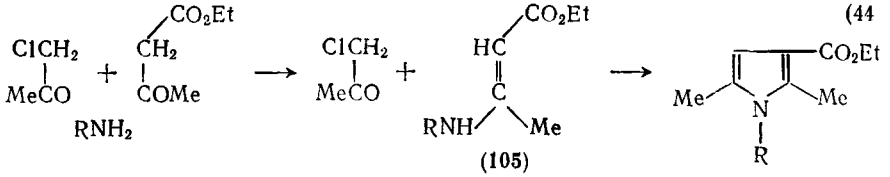
(102) (42)



(104) (43)

### 17.1.12.2. Синтез Ганча

Этот метод [100] состоит в конденсации α-галогенкетона с β-кетоэфиром в присутствии аммиака (или амина), и он очень похож на синтез фуранов по Файсту-Бенари [101]. Вероятный маршрут реакции показан на схеме (44); промежуточный аминокротоновый эфир (**105**) подвергается β-алкилированию, как это обычно происходит у енаминов. Синтез Ганча выглядит второстепенным по сравнению с синтезом Кнорра, однако он полезен при получении 2,5-диалкил- и 2,4,5-триалкилпирролкарбоновых-3 эфиров [102].



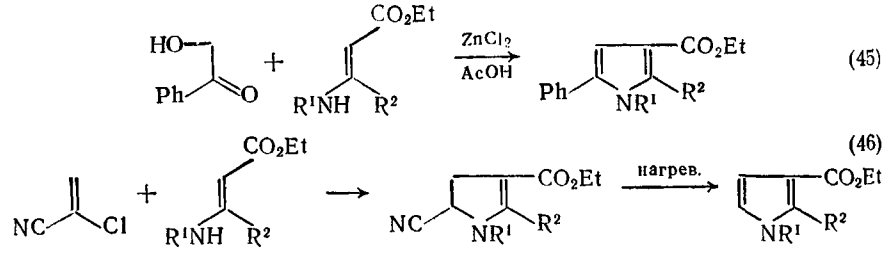
(44)

(105)

Границы реакции расширены МакДональдом [103], который использовал α-галогенпроизводные других альдегидов и показал, что в определенных случаях так можно получить бензил- и *трет*-бутилкарбоксилаты-4.

Метод Файста [104] формально аналогичен синтезу Ганча и заключается в конденсации ацилоинов с аминокротоновым эфиром в уксусной кислоте в присутствии хлорида цинка {схема (45)}.

Показано [105], что α-хлоракрилонитрилы конденсируются с аминокротоновыми эфирами, образуя цианопирролины, которые при нагревании отщепляют HCN и дают пирролы {схема (46)}. В похожем процессе использовался также нитропропен [106].



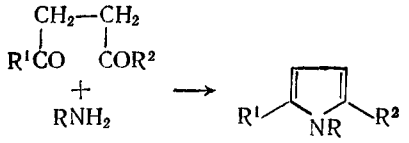
(45)

(46)

### 17.1.12.3. Синтез Пааля-Кнорра

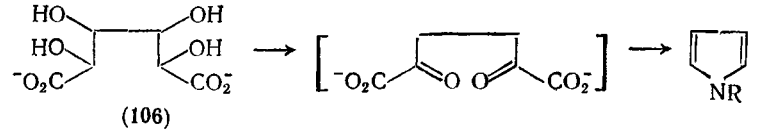
Этот метод [107] состоит в конденсации 1,4-дикетона с аммиаком или первичным амином и, как правило, дает пирролы с очень хорошим выходом {схема (47)}; многие примеры таких превращений рассмотрены в обзоре [80]. Способ несколько ограничен доступностью γ-дикетонов. При замене аминов гидроксиламином или гидразином получают *N*-гидрокси- или *N*-аминопирролы





(47)

[108, 109]. Первый случай получения незамещенного пиррола при перегонке аммониевой соли (**106**) слизевой кислоты {схема (48)} также, вероятно, представляет пример реакции Пааля-Кнорра; впоследствии это было использовано в синтезе *N*-алкилпирролов [109].

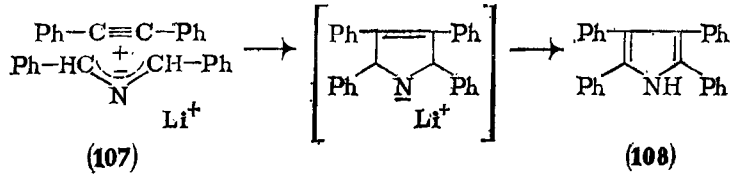


(48)

(106)

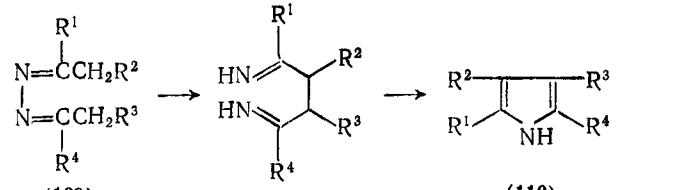
### 17.1.12.4. Другие способы получения

Для получения производных пиррола были предложены и некоторые другие методы [8], но большинство из них имеют лишь ограниченное применение. Так, Хьюсген разработал диполярное присоединение азиринов (или нитрилимидов) к ацетиленам, например по схеме (49); в качестве диполярофилов в таких реакциях можно также применять *N*-оксиды оксазолов, тиазолов и имины имидазолиния [110, 111].



(49)

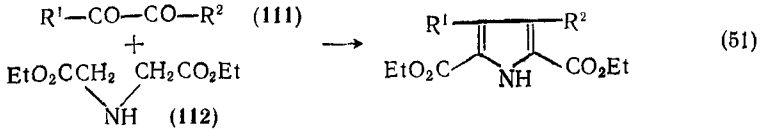
(107) (108)



(50)

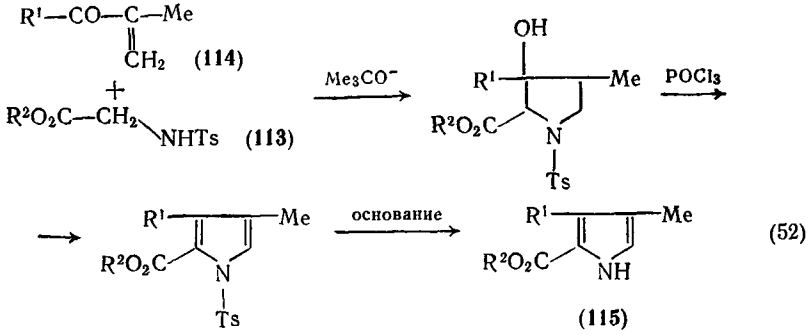
(109) (110)

Интересен синтез Пилоти [112], в котором диалкилкетазины (**109**) термически перегруппировываются в присутствии хлорида цинка в пирролы (**110**) {схема (50)}; метод совершенно аналогичен синтезу индолов по Фишеру. Пирролы получены также из фуранов с аммиаком или с первичными аминами при высокой температуре в газовой фазе [113]. α-Дикетоны (**111**) конденсируются с активированными диалкиламинами (**112**) с образованием пирролов [114] {схема (51)}; аналогичный способ применялся



(51)

в синтезах фуранов и тиофенов. α-Незамещенные эфиры пиррол-α′-карбоновых кислот (**115**) можно получить [115] из тозилглициновых эфиров (**113**) и α,β-ненасыщенных кетонов (**114**), как показано на схеме (52).



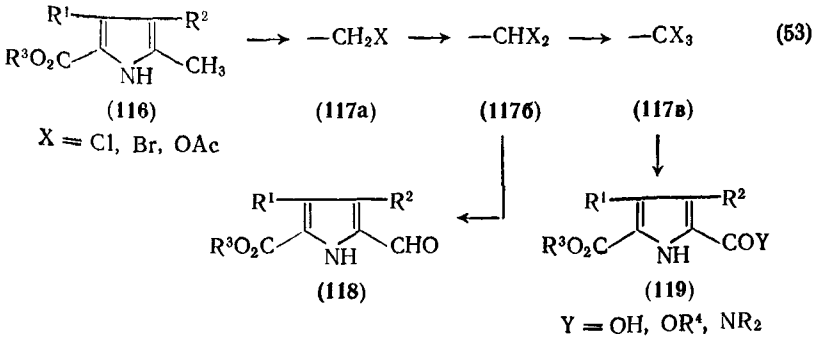
(52)

### 17.1.13. РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛА

Из-за электроноизбыточного характера пиррольного ядра заместители в пиррольном кольце и боковой цепи значительно отличаются по реакционной способности от таких же групп в производных бензола.

#### 17.1.13.1. α-Алкилпирролы

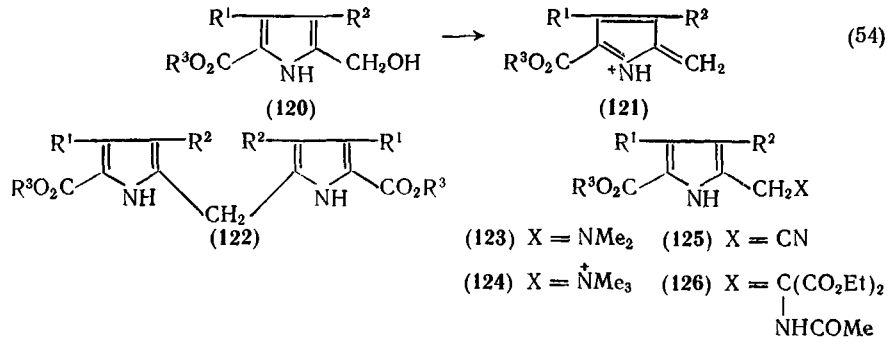
α-Алкилпирролы (**116**) легко галогенируются и ацетоксилируются при комнатной или еще более низкой температуре с образованием моно-, ди- и даже тризамещенных производных (**117 а—в**). Эти производные можно использовать в синтезе пирролальдегидов (**118**), карбоновых кислот (**119а**), амидов (**119б**) и эфиров (**119в**) {схема (53)}, а также для получения дипиррилметанов и дипиррилметенов (см. ниже).



(53)

#### 17.1.13.2. Пирролкарбинолы

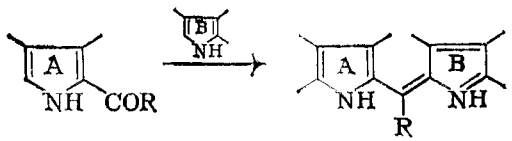
Хотя пирролкарбинолы (**120**) относительно устойчивы в нейтральной и щелочной средах, они очень нестабильны в кислой среде, так как легко дают метиленпирролениниевые ионы (**121**). Если в ядре есть свободные положения, то при этом образуются полимеры; при наличии заместителей получаются дипиррилметаны (**122**). Восстановление карбинола алюмогидридом лития или дибораном приводит к соответствующему алкилпирролу (**116**) [116], вероятно в результате присоединения гидрид-иона к промежуточному метиленпирролению [ср. (**121**)]. Иодметилаты (**124**) соответствующих оснований Манниха (**123**), которые получают [117] из галоалкилпирролов (**117а**) или прямой реакцией пиррола с формальдегидом и вторичным амином [118], реагируют в присутствии оснований с такими нуклеофилами, как цианид и ацетамидомалоновые эфиры, и с отличными выходами дают замещенные пирролы [119], например (**125**) и (**126**).



(54)

#### 17.1.13.3. Альдегиды и кетоны ряда пиррола

Как правило, эти соединения (**127**) менее реакционноспособны, чем соответствующие производные бензола, и в некоторых отношениях могут рассматриваться как винилоги амидов, например они могут протонироваться и окисляться. Пирролальдегиды не вступают в реакции Каниццаро и Перкина, но конденсируются с различными соединениями, содержащими активные метиленовые группы, например цианоуксусным эфиром, малононитрилом, нитрометаном, малоновым эфиром и т. д. [80]. Они также реагируют в кислых средах с другими незамещенными пирролами, образуя дипиррилметены (**128**). Карбонильную группу можно восстанавливать в метиленовую алюмогидридом лития, дибораном [116] или по методу Кижнера-Вольфа; это полезный способ синтеза алкилпирролов.



(55)

(127) R=H,Alk (128)

### 17.1.13.4. Пирролкарбоновые кислоты

Эти производные (**129**) значительно менее устойчивы, чем бензойная кислота, и часто легко декарбоксилируются при нагревании. Однако если в ядре присутствует еще хотя бы один электроноакцепторный заместитель, требуются более высокие температуры [120], например в случае (**130**). В таких случаях декарбоксилирование облегчается нагреванием в этаноламине [121] или иодированием с последующим каталитическим восстановлением [122] {ср. схему (7)}. Иногда карбоксильные группы можно заместить непосредственно при нитровании, бромировании или даже при азосочетании.

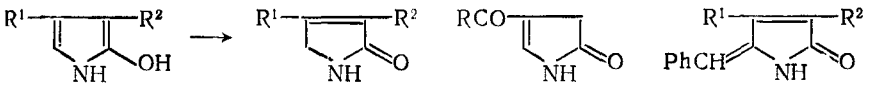
(**129**) $R^1$, $R^2$, $R^3$ = Alk (**130**)

### 17.1.13.5. Эфиры пирролкарбоновых кислот

Эти соединения широко используются в синтезе, так как сложноэфирные группировки стабилизуют кольцо и одновременно могут играть роль защитных групп. В этих целях используют алкильные, бензильные, *трет*-бутильные, нитрофенильные и пентахлорфенильные эфиры [123], дающие после гидролиза или гидрогенолиза кислоты, которые можно далее декарбоксилировать термически, либо косвенными способами, как указано выше. *трет*-Бутиловые эфиры во многих случаях гидролизуются и декарбоксилируются в одну стадию при обработке холодной трифторуксусной кислотой. Эфиры β-карбоновых кислот часто удается селективно гидролизовать в присутствии α-эфиров [1] теплой концентрированной серной кислотой.

## 17.1.14. ГИДРОКСИПИРРОЛЫ

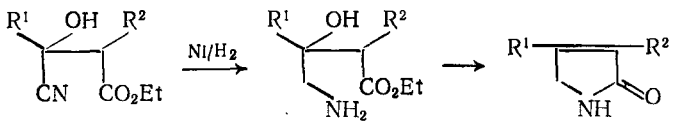
α-Гидроксипирролы (**131**) существуют преимущественно в таутомерной форме пирролинонов-2 с двойной связью в $\Delta^3$- или $\Delta^4$-положениях [78, 123, 124]. Незамещенный 2-гидроксипиррол, его 4-алкил-(**132**) и 3-ацилпроизводные (**133**) существуют преимущественно в виде $\Delta^3$-таутомера, что доказано анализом спектров ЯМР. Если же ацильные или эфирные заместители занимают положение 4, преобладает $\Delta^4$-изомер (**134**). Гидроксипирролы можно получить как прямым окислением [78] (см. выше) пирролов, незамещенных в одном или обоих α-положениях, с помощью пероксида водорода в пиридине, так и синтезом цикла. В последнем случае применяют восстановление и циклизацию цианогидринов (**135**), производных β-кетоэфиров [124] {схема (56)} или действие аммиака или первичных аминов [125] на ацилянтарные эфиры (**136**) {схема (57)}. Другие синтезы рассмотрены в обзоре [8р].



(**131**) (**132**) $R^1$ = Alk, $R^2$ = H (**134**) (**137**)

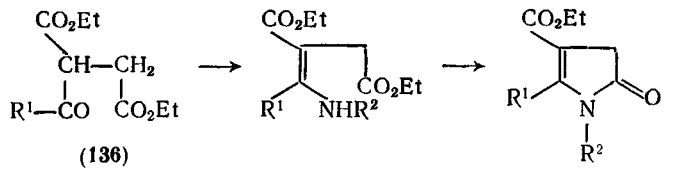
(**133**) $R^1$ = H, $R^2$ = ацил

5-Незамещенные $\Delta^3$-пирролиноны-2 легко реагируют с альдегидами и даже с кетонами, образуя оранжевые продукты, например (**137**) [124].



(56)

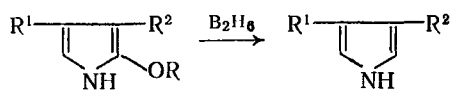
(**135**)



(57)

(**136**)

Обработка гидроксипирролов уксусным ангидридом [123] в пиридине или концентрированной серной кислотой приводит к ацетоксипирролам (**138**); соответствующие алкоксипирролы (**139**) можно получить О-алкилированием [126, 127] диазометаном, диметил- или диэтилсульфатом или реагентом Меервейна (фторборатом триэтилоксония). Алкоксипирролы восстанавливаются дибораном [127] с отщеплением алкоксигруппы, и эту реакцию используют в синтезе α,α′-динезамещенных пирролов (**140**) {схема (58)}.

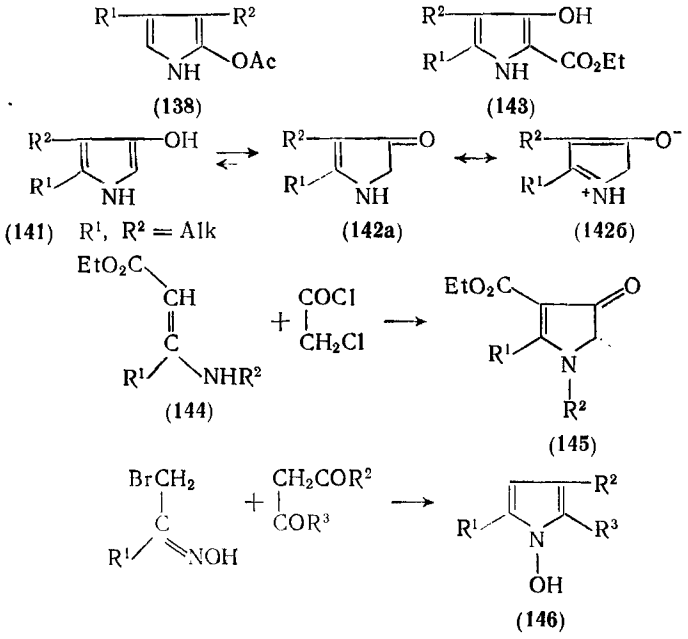


(58)

(**139**) R = Me, Et (**140**)

Простые алкил-β-«гидрокси»пирролы (**141**), как и α-аналоги, существуют преимущественно в форме 3-кетосоединений, например (**142**). Присутствие сложноэфирной группы в положении 2 смещает равновесие в сторону 3-гидроксиаутомера, например (**143**) [128]. β-Кислородную функцию можно алкилировать [128]

и ацилировать [129] таким же образом, как и в случае α-аналогов, причем даже те β-гидроксилпирролы, для которых предпочтительна кето-форма (**142а**), не обнаруживают обычных свойств кетона, поскольку являются винилогами амидов [130, 98] (**142б**). Для синтеза β-«гидрокси»пирролов используют реакции циклизации, например (**145**) можно получить модифицированным способом Файста-Бенари, исходя из аминокротоновых эфиров (**144**) и хлорацетилхлорида {схема (59)} [98].



(138) (143) (141) $R^1$, $R^2$ = Alk (142а) (142б) (144) (145) (146)

(59)

(60)

*N*-Гидроксипирролы (**146**) получают из оксимов α-галогенкетонов и β-кетоэфиров {схема (60)} [108, 131], используя вариант синтеза Ганча, или с помощью синтеза Пааля-Кнорра из гидроксиламина и 1,4-дикетонов. Они восстанавливаются цинком в уксусной кислоте в *N*-незамещенные пирролы [108].

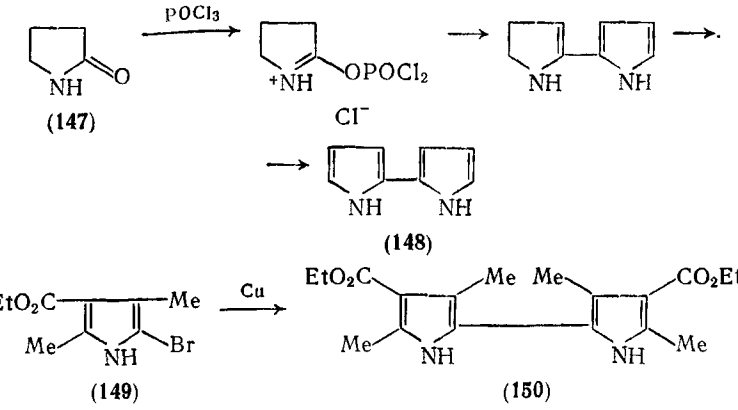
### 17.1.15. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ДИ-, ТРИ- И ТЕТРАПИРРОЛЫ

Соединения, содержащие два, три или четыре пиррольных ядра, представляют значительный интерес как промежуточные вещества в синтезе тетрапиррольных порфиринов, корринов и пигментов желчи [132, 133], а также трипиррольных продигиозинов. В случае порфиринов и пигментов желчи пиррольные ядра соединены через один атом углерода; в корринах и продигиозинах есть и прямая связь пиррол-пиррол. Значительный стимул к разработке синтеза таких систем дали биосинтетические исследования [134].



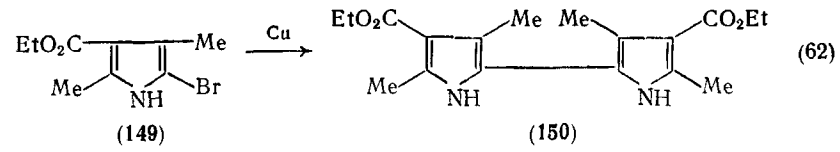
#### 17.1.15.1. Бипирролы

Известно четыре разных типа [8, 135] таких соединений: 1,1′-, 2,2′-, 2,3′- и 3,3′-бипирролы. Наиболее важны 2,2′-бипирролы; незамещенное соединение (**148**) можно получить конденсацией [136] бутиролактама (**147**) по Вильсмейеру {схема (61)}. α-Бром и α-иодпирролы при нагревании с порошкообразной медью вступают в реакцию Ульмана [137] и дают бипирролы, например по схеме (62).



(147) (148)

(61)

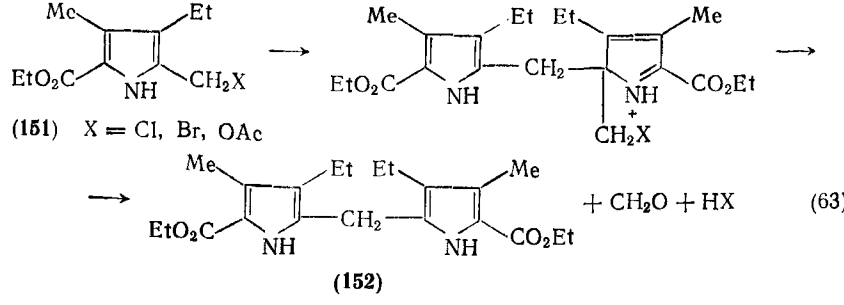


(149) (150)

(62)

#### 17.1.15.2. Дипиррилметаны

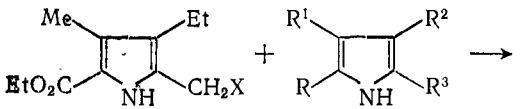
Как и в случае бипирролов, известны разные типы дипиррилметанов; наиболее важный класс представляют 2,2′-дипиррилметаны. Незамещенное соединение и простые алкилпроизводные не очень устойчивы [1] и чувствительны к действию воздуха и кислот, однако в присутствии одной или более электроноакцепторной группы устойчивость значительно возрастает. Симметричные дипиррилметаны (**152**) синтезируют самоконденсацией [138, 139] α-галогенметил-α-ацетоксиметил- и α-метоксиметилпирролов (**151**), катализируемый кислотами {схема (63)}; несимметричные дипиррилметаны (**154**) [140, 141] синтезируют конденсацией пирролов (**151**) с α-незамещенными пирролами (**153а**) {схема (64)}:



(151) X = Cl, Br, OAc (152)

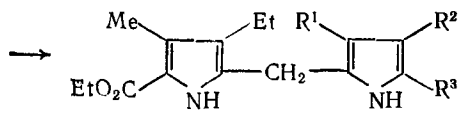
(63)

В последнюю реакцию вводили также α-карбоксипирролы (**153б**), карбоксильная группа которых отщепляется в процессе конденсации {схема (64)}. Еще один вариант [140] этого синтеза использует пиридинийметиловые аналоги (**151**), которые конденсируют с литиевыми или натриевыми солями (**153в**) карбоновых кислот (**153б**); в подобных реакциях применяли и другие аминометильные аналоги (**151**) [141]. Иногда реакция лучше идет в присутствии кислот или катализаторов Фриделя-Крафтса.



(**151**) X = Cl, Br, OAc, $^{+}NC_5H_5$

(**153**) а, R = H; б, R = $CO_2H$; в, R = $CO_2^-$

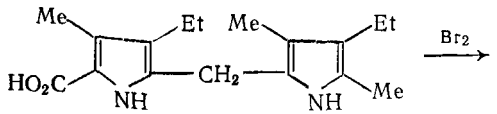


(**154**) (64)

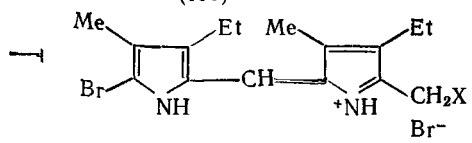
Симметричные дипиррилметаны иногда получают прямой конденсацией формальдегида с α-незамещенным пирролом, у которого три других положения блокированы. При реакции с другими альдегидами образуются *мезо*-замещенные пиррилметаны.

### 17.1.15.3. Дипиррилметены

И здесь, как и в случае бипирролов и дипиррилметанов, наиболее важны 2,2′-дипиррилметены. Их можно получить прямым окислением дипиррилметанов, например бромом или сульфурилхлоридом. При этом одновременно может идти замещение в α-метильных группах и вытеснение карбоксильных групп ядра атакующей частицей, например по схеме (65).



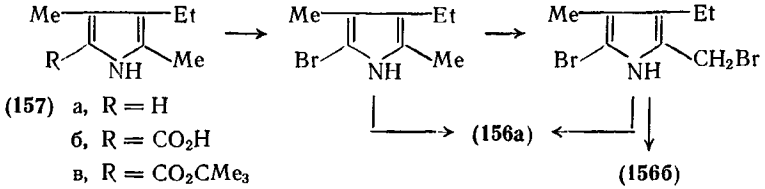
(**155**)



(**156**) а, X = H; б, X = Br (65)



Дипиррилметен (**156а**) можно получить в одну стадию [142] бромированием криптопиррола (**157а**) {схема (66)}. Точный механизм реакции неизвестен; возможно также образование бромметена (**156б**). В этот синтез можно вводить также пирролкарбоновые кислоты, например (**157б**). С *трет*-бутиловыми эфирами [например, (**157в**)] можно получать исключительно продукты типа (**156б**), причем сложноэфирная группа отщепляется под действием брома или бромида водорода, выделяющегося при бромировании [143].

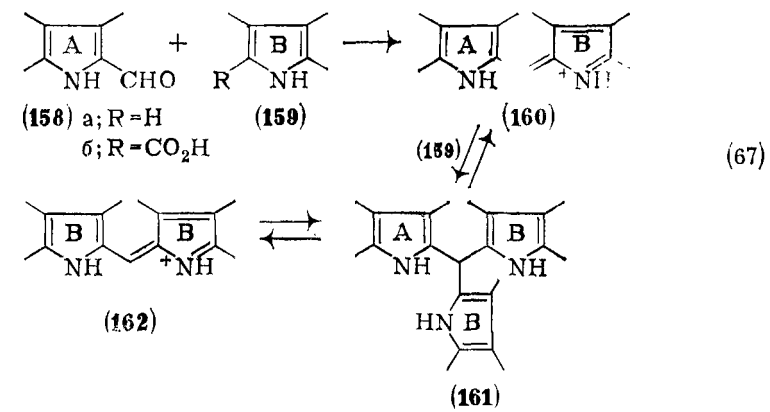


(**157**) а, R = H; б, R = $CO_2H$; в, R = $CO_2CMe_3$

(**156а**); (**156б**) (66)

Дипиррилметены (**160**) чаще всего получают (ср. [2]) прямой катализируемой кислотой конденсацией пирролальдегида (**158**) с α-незамещенным пирролом (**159а**) или с соответствующей карбоновой кислотой (**159б**). При выполнении этой реакции возможны некоторые затруднения [144], связанные с тем, что образующийся дипиррилметен (**160**) способен реагировать с α-незамещенным пирролом (**159а**); в результате нуклеофильного присоединения метинового мостика получается трипиррилметан (**161**), который может далее перейти в исходный дипиррилметен (**160**) или расщепиться с образованием симметричного продукта (**162**) {схема (67)}.

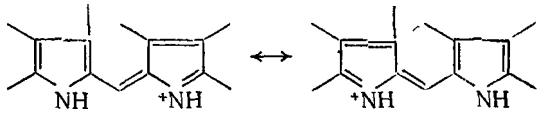
α-Формилпирролы подвергаются в кислой среде самоконденсации с образованием дипиррилметенов; симметричные дипиррилметены можно также получать конденсацией α-незамещенных пирролов или пирролкарбоновых кислот с муравьиной кислотой.



(**158**) а; R = H; б; R = $CO_2H$; (**159**); (**160**); (**159**); (**162**); (**161**) (67)

Дипиррилметены —ярко-оранжевые вещества ($\lambda_{макс}$ 440—450 нм). Они дают темно-красные соли ($\lambda_{макс}$ 500 нм) с кислотами

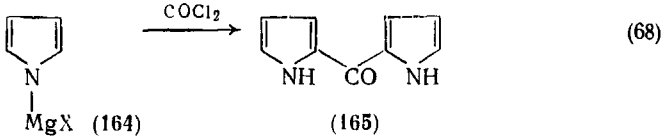
и хелаты — с ионами металлов. Их строение можно представить как резонансный гибрид двух форм (**163а**) и (**163б**). Центральный метиновый атом углерода чувствителен к нуклеофильной атаке, например спиртами, водой, цианоуксусной кислотой [145], малононитрилом [146], реактивами Гриньяра [147] и т. д.; при этом дипиррилметены восстанавливаются в соответствующие дипиррилметаны. Так, эфиры дипиррилметендикарбоновой-5,5′ кислоты почти недоступны из-за легкости гидратации центральной метеновой связи [148] с образованием *мезо*-гидроксидипиррилметана.



(**163а**) (**163б**)

### 17.1.15.4. Дипиррилкетоны

Известны разные типы дипиррилкетонов, но, как и в случае рассмотренных выше дипиррильных соединений, здесь обсуждаются только 2,2′-изомеры, важные интермедиаты в синтезе порфиринов. Прежние способы синтеза ограничивались реакцией гриньяровских производных пиррола с хлорангидридами пирролкарбоновых кислот и реакциями типа Фриделя-Крафтса (ср. [1]). Сам 2,2′-дипиррилкетон (**165**) получен действием фосгена на

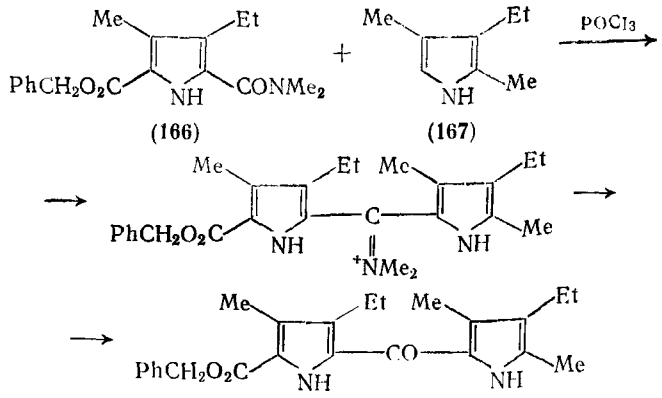


(**164**) (**165**) (68)

*N*-магнийорганическое производное пиррола (**164**) {схема (68)}. В настоящее время чаще всего применяют модификацию реакции Вильсмейера-Хаака [149] — взаимодействие активированного амида (**166**) с α-незамещенным пирролом (**167**) под действием $POCl_3$ {схема (69)}. В некоторых случаях дипиррилкетоны можно получить окислением дипиррилметанов [150].

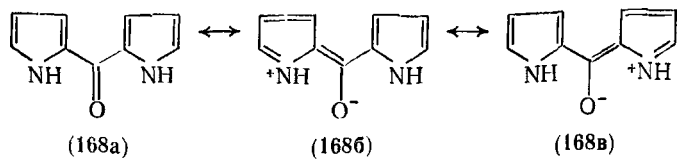
Карбонильная группа в дипиррилкетонах инертна по отношению к обычным реагентам на кетоны [1], однако при сильном нагревании с гидразином можно получить азины. Борогидриды восстанавливают дипиррилкетоны очень медленно, хотя под действием диборана происходит быстрое восстановление в дипиррилметаны, возможно через промежуточный дипиррилметен [149]. Такой характер реакционной способности объясняют тем, что дипиррилкетоны являются, по существу, винилогами амидов, что можно выразить диполярными резонансными формами (**168б**) и (**168в**). Это заключение подтверждает также сдвиг полосы поглощения карбонильной группы в ИК-спектрах в сторону низких частот





(**166**) (**167**) (69)

(1550 $см^{-1}$) и довольно высокая степень сопряжения главной полосы поглощения (приблизительно 360 нм) в УФ-области. В кис-



(**168а**) (**168б**) (**168в**)

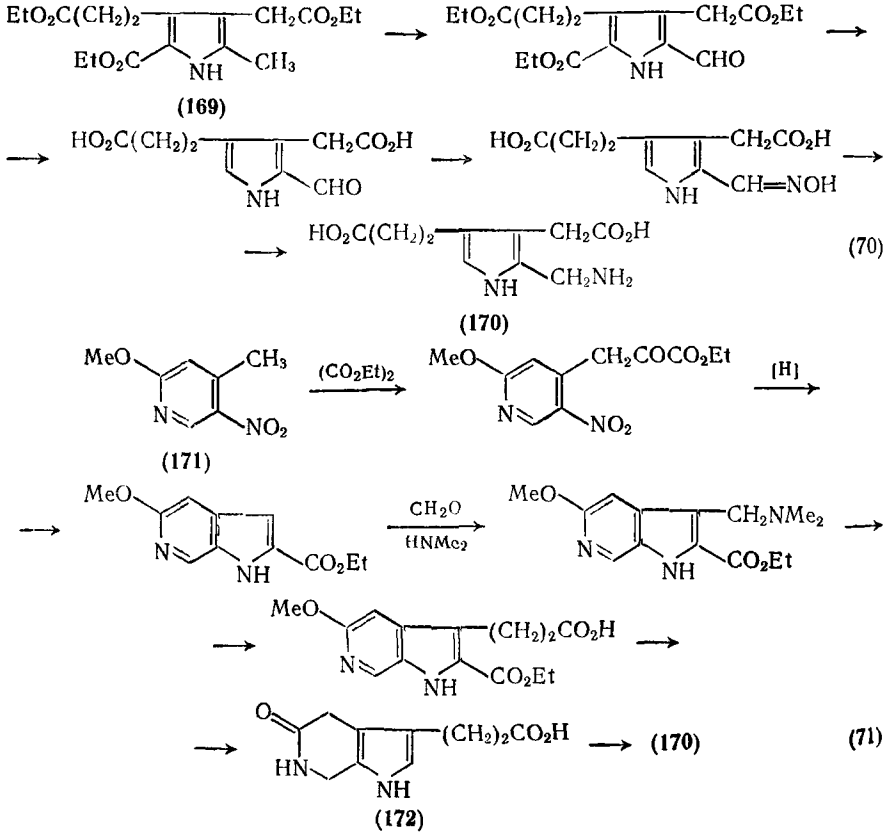
лых средах дипиррилкетоны протонируются по атому кислорода с образованием оранжевой соли ($\lambda_{макс} \approx 420$ нм). Карбонильная группа, находящаяся между ядрами, понижает реакционную способность дипиррилкетонов к электрофильному замещению и в другие положения.

### 17.1.15.5. Три- и тетрапирролы

До 1950 г. единственным общим методом получения порфиринов был классический синтез Фишера [2] из дипиррилметенов, но позже возник интерес к более рациональной схеме — через ди- и тетрапирролы [132]. Дальнейшее развитие в этой области связано с проблемой синтеза ряда макроциклов, родственных ядру коррина в витамине $B_{12}$ (содержит прямую связь пиррол-пиррол), а также с изучением возможных биосинтетических интермедиатов [141] на пути к порфиринам и корринам. Эти синтезы детально обсуждаются в [132] (см. также гл. 17.2); здесь достаточно сказать, что в синтезе порфиринов использовались трипиррены, тетрапиррольные билены, биладиены, билатриены, α- и β-оксобиланы. Производные коррола получают, замыкая прямую связь пиррол-пиррол на конечной стадии циклизации, или из тетрапиррола с центральной пиррол-пиррольной связью [132]. Синтетические подходы к таким соединениям аналогичны описанным выше для дипиррольных аналогов.

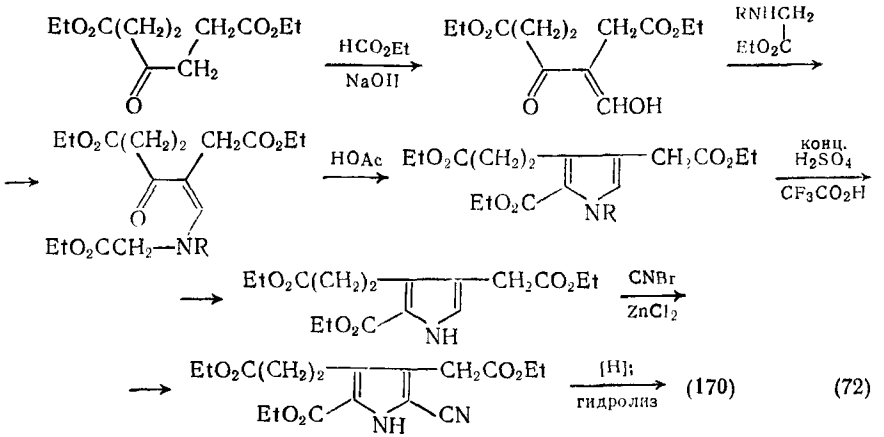
### 17.1.16. ПОРФОБИЛИНОГЕН

Самым важным природным монопирролом является порфобилиноген (**170**), биосинтетический предшественник порфиринов, хлорофиллов и витамина $B_{12}$ (см. гл. 30.2). Впервые он был выделен [151] в кристаллическом состоянии (из мочи больного порфирией) в 1952 г.; структура его была определена [152] в 1954 г. Сейчас описано несколько синтезов порфобилиногена; на схеме (70) показан способ, основанный на использовании реакции Кнорра. Первоначально метод включал многостадийный синтез пиррольного триэфира (**169**) с последующим изменением α-метильной группы, оксимированием, декарбоксилированием и восстановлением оксима, которое приводит, наконец, к порфобилиногену (**170**). Позднее синтез исходного пиррола был заметно упрощен [154] {ср. схему (42)}. Недавно разработан интересный новый способ [155] построения бокового остатка уксусной кислоты путем окисления нитратом трехвалентного таллия(III) и перегруппировки β-ацетильной группы; описаны также улучшенные способы модификации боковой метильной группы [155].



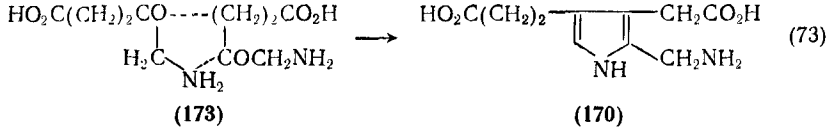



Совершенно другой метод {схема (71)} исходит из 5-нитропиридина (**171**); этот путь был развит и улучшен [157, 158] и оказался особенно полезным для получения меченых соединений в связи с изучением биосинтеза. После ряда превращений здесь образуется относительно устойчивый лактам (**172**) порфобилиногена, который можно гидролизовать в порфобилиноген. Позднее был описан [159] еще один метод синтеза порфобилиногена {схема (72)}. Интересно, что биосинтез порфобилиногена из ами-




нолевулиновой кислоты (**173**) {схема (73)}, который протекает через стадию конденсации типа Кнорра, тоже был моделирован в лаборатории, но с низким выходом, хотя был успешно использован ферментативный катализ.

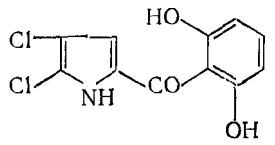
Свежеполученный порфобилиноген — белое кристаллическое вещество, быстро розовеющее на воздухе и полимеризующееся [160] в кислых и щелочных растворах в присутствии воздуха с образованием смеси изомерных уропорфиринов. В гл. 30.2 обсуждена ферментативная конденсация порфобилиногена в изомерные продукты типа III и I.



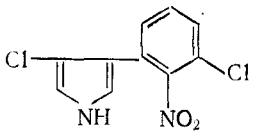

### 17.1.17. ДРУГИЕ МОНОПИРРОЛЬНЫЕ ПРИРОДНЫЕ ПРОДУКТЫ

Простые пирролы в ничтожных количествах широко распространены в природе, например 2-ацетилпиррол найден в листьях чая и табака, в бобах кофе и какао и др. Гемопиррол [161] выделен из мочи; он может иметь отношение к нервным расстройствам, связанным с некоторыми видами порфириаза.

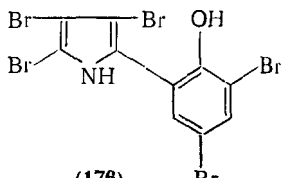
Большое количество других производных монопирролов найдено в микроорганизмах, растениях и высших организмах; многие из них обладают свойствами антибиотиков. Примерами здесь могут служить пиолютеорин (**174**) (из *Pseudomonas aeruginosa*) [162], пирролнитрин (**175**) (из *Pseudomonas pyrrocinia* [163] и родственных организмов) и бромированное производное (**176**), выделенное из морского организма *Pseudomonas bromoutilis* [164]. Пирролнитрин, пиолютеорин и ряд аналогов, интересных в связи с их антибиотической активностью, получены синтетически [162, 163].



(**174**)

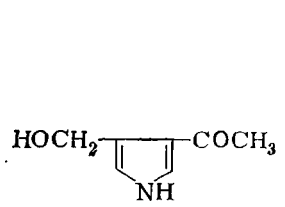


(**175**)

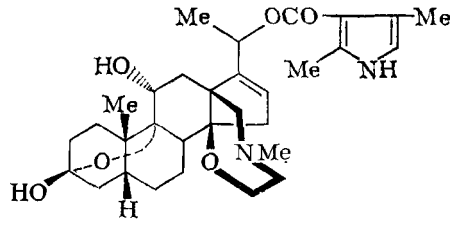


(**176**)

Совершенно другой тип производных пиррола представляет верукарин-Е (**177**), выделенный из *Myrothecium verrucaria* [165]; его структура подтверждена синтезом [166]. Из *Streptomyces netropsis* [167], *Streptomyces distallicius* [168] выделены соединения ди- и трипептидного типа, производные 4-амино-*N*-метилпирролкарбоновой-2 кислоты; другие культуры *Streptomyces* содержали [169] еще более сложные углеводные производные кумаринов, содержащие пиррольные ядра. В ряде сложных алкалоидов стручковых растений *Ryania speciosa* [170], *Virgilia oroboides* [171], *Readea membranaceae* [172] найден остаток эфира пирролкарбоновой-2 кислоты. Пиррольный сложный эфир содержится также в бахротоксине (**178**), высокотоксичном стероидном алкалоиде секрета южноамериканской лягушки *Phyllobates* [173].

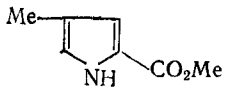


(**177**)

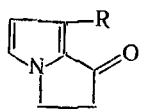


(**178**)

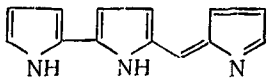
Эфир 4-метилпирролкарбоновой-2 кислоты [174] (**179**) содержится в выделениях муравьев *Atta taxana*, питающихся листьями, и служит им для отметки пути передвижения. Сообщалось, что кетопирролы (**180**) являются половыми феромонами семейства бабочек *Danainae* [175, 176]. Ороидин (**181**) — сложное бромсодержащее пиррольное производное — выделен из *Agelas oroides* [177]. Ряд 3-алкилпирролальдегидов-2 с длинной цепью выделен из *Oscapella lobularis* [178], пиррольные полимеры — из *Wallemia sebi* [179].



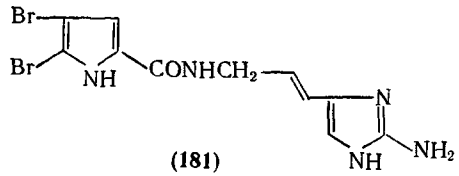
(**179**)



(**180**) R = Me, CHO



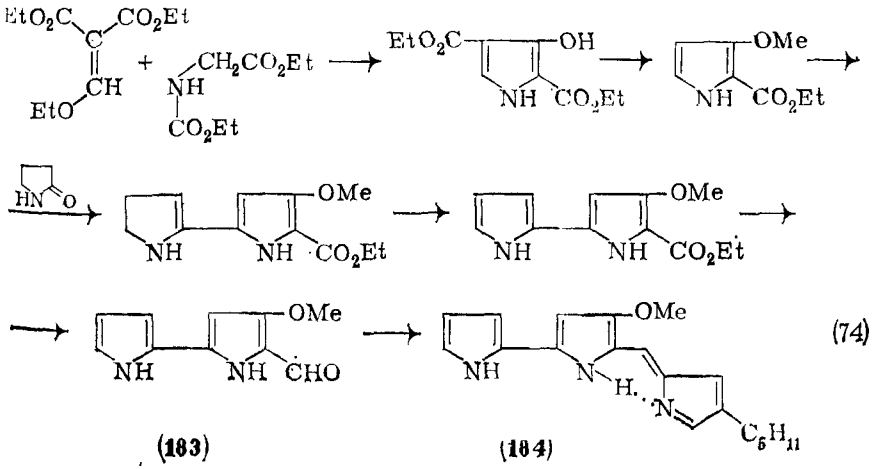
(**182**)



(**181**)

## 17.1.18. ПРОДИГИОЗИНЫ

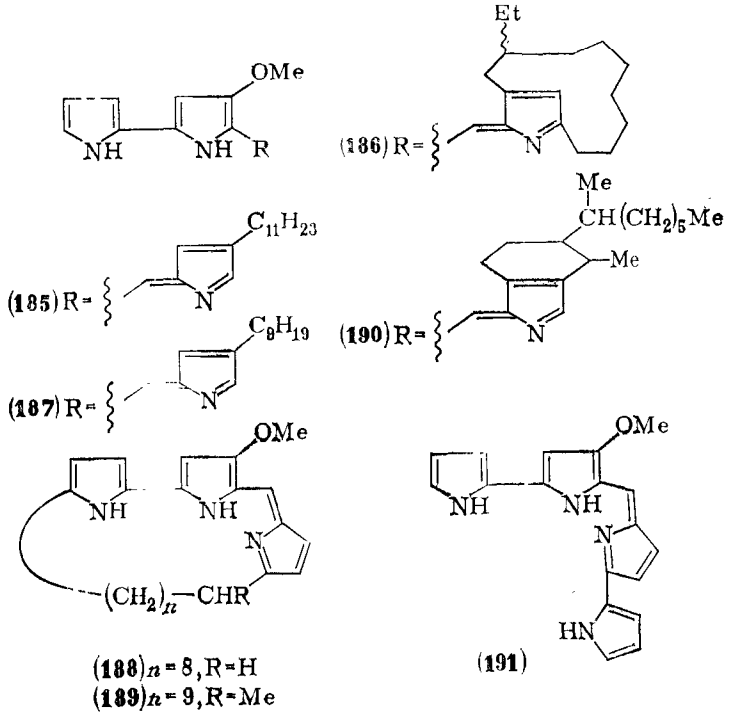
Продигиозины — интересные представители антибактериальных и противогрибковых оранжево-красных пигментов, являющиеся производными родоначального пиррил-дипиррилметенового фрагмента (**182**), которому присвоено тривиальное название «продигиозин». Первым из выделенных пигментов был продигиозин (**184**) из *Serratia marcescens* (или *Bacillus prodigiosus*). Стуктура, предложенная Вреде и Роттаасом [180] на основе химического расщепления, подтвердилась, когда из мутанта *S. marcescens* был получен биосинтетический предшественник (**184**) — метоксиформилбипиррил (**183**), а также проведен полный синтез [182] {схема (74)}; в настоящее время синтезирована и трипиррольная структура (182) [183].



(74)

(**183**) (**184**)

Со времени открытия продигиозина (**184**) уже выделено большое число других продигиозинов, отличающихся друг от друга в основном заместителями в терминальном пиррольном ядре дипирилметенового фрагмента, например ундецилпродигиозин (**185**) [184] и метациклопродигиозин (**186**) [185] (из *Streptomyces longisporus ruber*), нонилпродигиозин (**187**) [186], 2,10-нонаметиленпродигиозин (**188**) [187] из *Actinomadura madural* [186] и 2,10-(1′-метилдекаметилен)продигиозин (**189**) [188] (из *Actinomadura pelletieri* [187]). Метациклопродигиозин (**186**) и изомер (**190**) выделены также из *Actinomyces aureoverticillatus* [190]. Мутант *S. marcescens* также продуцирует [191] норпродигиозин, гидроксианалог продигиозина, и, кроме того, синий пигмент, которому приписывается структура дипиррилпиррилметена (**191**). С помощью интересного варианта реакции Пааля-Кнорра [191] осуществлен синтез серии таких новых продигиозинов, например метациклопродигиозина (**186**); получены также аналоги для фармакологических исследований [192].




Биосинтез продигиозинов резко отличается от биосинтеза профобилиногена; он был изучен в экспериментах с радиоактивным $^{14}C$ [194], а позднее — с использованием ЯМР-$^{13}C$ [195]. Первый из этих методов показал, что дипирролильные ядра продигиозина (**184**) могут образовываться из глутаминовой кислоты, пролина или орнитина, а также из аспарагиновой кислоты, аланина и метионина. Исследования спектров ЯМР-$^{13}C$ показали, что амильная боковая цепь и некоторые из пиррометеновых атомов углерода образуются из ацетата.

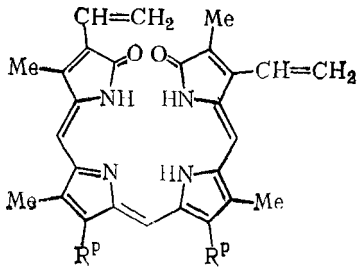


### 17.1.19. ПИГМЕНТЫ ЖЕЛЧИ

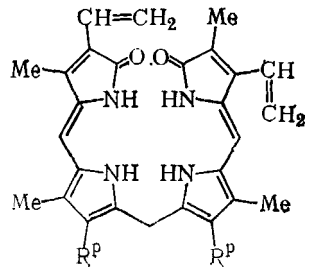
Пигменты желчи — это тетрапирролы с открытой цепью, образующиеся в природе в результате окислительного расщепления гема. Их химия и способы получения рассматриваются в ряде книг и публикаций [2, 196—202]. У человека и высших животных они являются, в сущности, балластными продуктами, но играют важную биологическую роль в жизнедеятельности некоторых низших животных, водорослей и растений. Первичным продуктом расщепления гема является сине-зеленый пигмент биливердин-IXα (**192**); это тривиальное название основано на том, что данный продукт образуется при раскрытии цикла изомера-IX протопорфирина по α-положению. Биливердин-IXα затем восстанавливается [201] биливердинредуктазой (с NADPH в качестве кофактора) в оранжево-желтый пигмент билирубин-IXα (**193**); желтая окраска кожи, наблюдаемая при желтухе, вызывается именно билирубином. Удобным источником получения больших количеств билирубина служат окисленные желчные камни, однако в случае нормального метаболизма билирубин выделяется с желчью в двенадцатиперстную кишку в виде растворимого глюкуронового «комплекса», а гидролиз в свободный билирубин происходит в нижнем отделе кишечника. Дальнейшее восстановление с помощью бактерий приводит к сложной смеси продуктов, известных как уробилины, например (**194**), и уробилиногены, причем наиболее высоковосстановленным продуктом является бесцветный стеркобилиноген (**195**).

В то время как подавляющее большинство пигментов желчи получается при расщеплении гема по α-положению, зеленый пигмент из кожи гусеницы капустной белой бабочки является биливердином-IX [81, 203]; похожие пигменты найдены и у других видов бабочек [204].

Пигментами красных и сине-зеленых водорослей являются хромопротеины, производные пигментов желчи. Так, фикоэритробилин [205—208] (**196а**) можно получить расщеплением протеида в мягких условиях, а фикоцианобилин [208, 209] (**197**) — из фикоцианина, фотосинтетического пигмента сине-зеленых водорослей. Фотохром, встречающийся во всех высших растениях и водорослях, является важным фоторецептором, который контролирует рост, развитие растений и время цветения; его оказалось трудно получить в достаточных количествах для полной характеристики; предложена структура (**198**) [208]. Он существует в двух формах: $P_r$ ($\lambda_{макс}$ 724 нм) и $P_{fr}$ ($\lambda_{макс}$ 665 нм), которые могут фотохими-

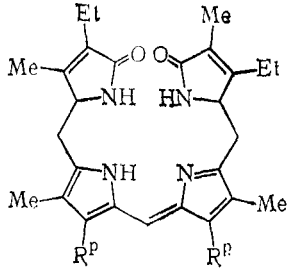


(192)

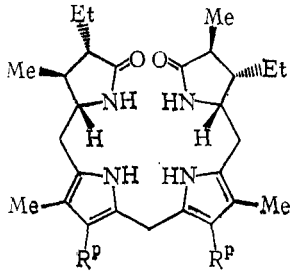


(193)

$R^p = CH_2CH_2CO_2H$



(194)



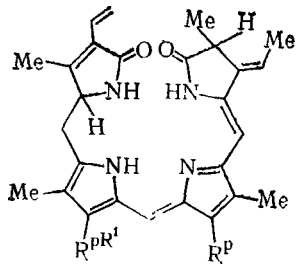
(195)

чески переходить друг в друга, вероятно за счет *цис/транс*-изомеризации. Аплизиовилин [81, 210] (**195б**) — пурпурный секрет, выделяемый для защиты морским зайцем *Aplysia*; предполагают, что он является производным билипротеина красных водорослей, которые входят в рацион этих моллюсков.

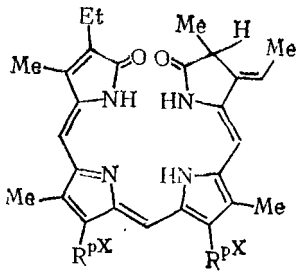
Структура билирубина (**193**) предложена в 1931 г. Фишером [2] после выделения [211] двух пигментов, изонеоксантобилирубиновой кислоты (**199**) и неоксантобилирубиновой кислоты (**200**) — продуктов сплавления диэтилового аналога билирубина с резорцином. Восстановление билирубина в мягких условиях под действием иодида водорода в уксусной кислоте приводит к бесцветным дипиррольным продуктам, которые при окислении перманганатом дают [2] оранжево-желтые изоксантобилирубиновую (**201**) и ксантобилирубиновую (**202**) кислоты. Эти четыре соединения синтезированы [212] гидролизом α-бромпиррилметенов и непосредственно при конденсации бромметилпирролинов, например (**205**), с α-незамещенными пирролами (**206**) с последующим окислением. Позднее [213] эти вещества получены из пирролальдегидов и пирролинонов, например (**207**) и (**208**) дали (**202**).

мезо-Биливердин, диэтильный аналог (**192**), получен [214] конденсацией формилизонеоксантобилирубиновой кислоты (**203**) с неоксантобилирубиновой кислотой (**200**); *мезо*-билирубин получен

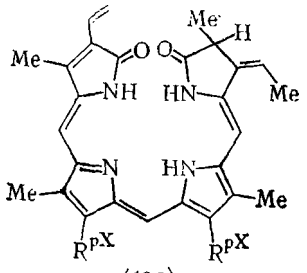




(196) а; $R^1 = H$
б; $R^1 = Me$

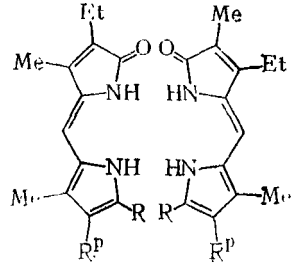


(197)

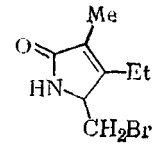


(198)

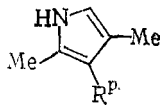
[214] сочетанием гидроксиметилового аналога (**203**) с (**200**). Эти синтезы можно провести и по-другому, например *мезо*-биливердин образуется из (**204**) и (**199**). Позднее аналогичными



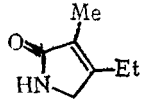
(199) R = H (200) R = H
(201) R = Me (202) R = Me
(203) R = CHO (204) R = CHO



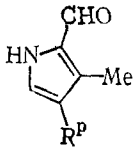
(205)



(206)



(207)

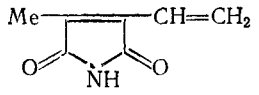


(208)

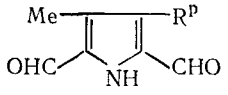
методами Фишер синтезировал [215] биливердин (**192**) и билирубин (**193**), используя уретановые группировки для защиты потенциальных винильных боковых цепей. Эти группировки получены расщеплением по Шмидту боковых остатков пропионовой кислоты; на конечных стадиях синтеза уретановые группировки гидролизовали, и после исчерпывающего метилирования и разложения четвертичных солей возникала винильная группа {схема (75)}. Впоследствии были получены винилпирролиноны [216], что позволило сократить число стадий. Дальнейшие модификации привели к синтезам восстановленных систем, присутствующих в уробилинах [132], стеркобилинах [132, 217] и пигментах желчи водорослей [132, 218].

$$\text{pyr}\text{—}CH_2CH_2CO_2H \longrightarrow \text{—}CH_2CH_2NHCO_2Et \longrightarrow \text{—}CH_2CH_2NH_2 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow \text{—}CH_2CH_2\overset{+}{N}Me_3 \longrightarrow \text{—}CH{=}CH_2 \qquad (75)$$

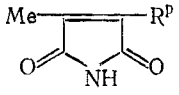
Во многих работах по исследованию структуры пигментов желчи, выделенных из водорослей и растений, используются реакции окислительного расщепления. Окисление перманганатом [219] дает пирролкарбоновые кислоты, производные центральных колец пигментов желчи, но лучшие результаты достигнуты при окислении хромовой кислотой [81], которую еще Фишер применял для расщепления порфиринов [2]. Пигменты желчи быстро окисляются в гораздо более мягких условиях, чем порфирины, например под действием бихромата натрия в 1 %-ном растворе бисульфата натрия при pH 1,7 биливердин (**192**) дает метилвинилмалеимид (**209**) из терминального цикла и 2,5-диформилпиррол (**210**) из центральных колец. В более кислых условиях (например, под действием оксида хрома в 1 *M* серной кислоте) последний подвергается дальнейшему окислению в гематиновую кислоту (**211**). Рюдигер широко использовал эти методы [81] для определения структуры пигментов водорослей, аплизиовирина и пигментов гусениц; продукты расщепления выделялись с помощью тонкослойной хроматографии (эти реакции можно также выполнить на самих билипротеинах, чтобы выяснить характер связи с протеинами). Позднее [220] было показано, что для идентификации микроколичеств малеинимидов удобно сочетание газовой хроматографии с масс-спектрометрией; этот метод подтвердил, что уробилиноидные пигменты содержат в обоих терминальных циклах этильные, а не винильные группы [221].



(**209**)



(**210**)



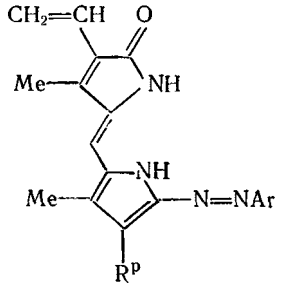
(**211**)

Выше уже рассматривались в общих чертах пути образования природных пигментов желчи млекопитающих; пигменты растений и водорослей образуются, видимо, аналогичным способом, если

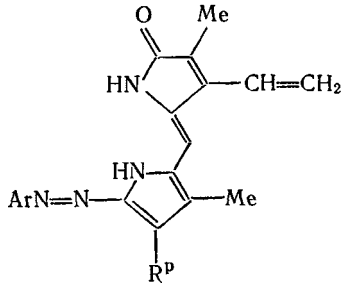


судить по исследованиям с использованием меченых соединений, выполненным на водорослях с аминолевулиновой кислотой [222]. Однако не исключено и фотохимическое расщепление цикла в комплексах с магнием (а не с железом). Точный механизм раскрытия цикла все еще лежит в области предположений; на эту тему опубликованы обширные обзоры [196, 199—202].

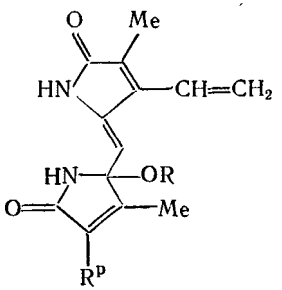
В заключение следует упомянуть некоторые аспекты химии билирубина, которые вызывают особый интерес. В кислой среде билирубин подвергается реакции обратимого разрыва по месту центрального метинового мостика с образованием смеси трех изомеров [223]. При обработке арилдиазониевыми солями [198] происходит расщепление с образованием смеси двух азопигментов (**212**) и (**213**), и этот процесс лежит в основе реакции Ван



(**212**)



(**213**)



(**214**) R = H, Me

ден Берга, которая давно используется для количественного определения билирубина. Образование окрашенных пигментов при обработке азотистой кислотой (реакция Гмелина) тоже давно известно [2], но точная природа продуктов реакции все еще не установлена. При фотоокислении [224, 225] билирубина образуется множество продуктов, включая малеинимиды и различные так называемые «пропентдиопенты», например (**214**); возможно также образование биливердина, но он ингибирует окисление, в то время как разложение билирубина самоускоряется в силу образования синглетного кислорода [224]. Механизм этих процессов интенсивно изучался из-за широкого распространения фототерапии для

лечения гипербилирубинемии у новорожденных. С помощью рентгеноструктурного анализа определено кристаллическое строение билирубина; оказалось, что он находится в так называемой конформации «складчатых плиток».

### *Литература*


1. *H. Fischer and H. Orth*, «Die Chemie des Pyrrols», vol. I, Akademische Verlag, Leipzig, 1934 (*Г. Фишер, Г. Орт.* Химия пирролов. Л., ОНТИ, 1937).
2. *H. Fischer and H. Orth*, «Die Chemie des Pyrrols», vol. II (i), Akademische Verlag, Leipzig, 1937.
3. *H. Fischer and H. Stern*, «Die Chemie des Pyrrols», vol. II(ii), Akademische Verlag, Leipzig, 1937.
4. *A. H. Corwin*, in «Heterocyclic Compounds», vol. I, ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1950 (*А. Корвин.* В сб.: Гетероциклические соединения. М, Издатинлит, 1953, т. 1).
5. *T. S. Stevens*, in «Chemistry of Carbon Compounds», ed. E. H. Rodd, Elsevier, Amsterdam, 1957, vol. 4, p. 28.
6. *E. Baltazzi and L. I. Krimen*, Chem. Rev., 1963, **63**, 511.
7. *K. Schofeild*, «Heteroaromatic Nitrogen Compounds: Pyrrole and Pyridine», Butterworths, London, 1967.
8. *A. Gossauer*, «Die Chemie der Pyrrole», Springer-Verlag, Berlin, 1974 (а) p. 18; (б) p. 11; (в) p. 21; (г) p. 27, 28; (д) p. 22—25; (е) p. 49; (ж) 60—77; (з) p. 83—85; (и) p. 93; (к) p. 89—92; (л) p. 94—101; (м) p. 30—34; (н) p. 130; (о) p. 240; (п) p. 301—303; (р) p. 339—343.
9. *R. A. Jones and G. P. Bean*, «The Chemistry of Pyrroles», Academic, London, 1977.
10. *R. A. Jones*, Adv. Heterocyclic Chem., 1970, **11**, 383.
    *M. Simonetta*, J. Chem. phys., 1952, **49**, 68.
11. *G. W. Wheland and L. Pauling*, J. Amer. Chem. Soc., 1935, **57**, 2086.
12. *U. Eisner and P. H. Grove*, J. Chem. Soc., 1958, 922.
13. *A. I. Scott*, «Interpretation of the Ultra-violet Spectra of Natural Products», Pergamon Press, Oxford, 1964.
14. *A. Albert*, «Heterocyclic Chemistry», University of London, London, 1959.
15. *R. J. Abraham, E. Bullock, and S. Mitra*, Canad. J. Chem., 1959, **37**, 1859.
16. *R. A. Jones and A. G. Moritz*, Spectrichim. Acta, 1965, **21**, 295 and R. W. Guy and R. A. Jones, Austral. J. Chem., 1966, **19**, 107.
17. *R. J. Abraham and H. J. Bernstein*, Canad. J. Chem., 1969, **37**, 1056.
18. *J. A. Elvidge and L. M. Jackman*, J. Chem. Soc., 1961, 859; *J. A. Elvidge*, Chem. Comm., 1965, 160.
19. *H. A. P. de Jongh and H. Wynberg*, Tetrahedron, 1965, **21**, 515; *D. W. Davies*, Chem. Comm., 1965, 258; *R. J. Abraham and W. A. Thomas*, J. Chem. Soc. (B), 1966, 127.
20. *G. Marino*, Adv. Heterocyclic Chem., 1971, **13**, 235.
21. *R. A. Jones, T. Mc L. Spotswood, and Chenychit*, Tetrahedron, 1967, 23, 4469.
23. *S. Gronowitz, A.-B. Jörnfeldt, B. Gestoblom, and R. A. Hoffman*, Arkiv Kemi, **1961**, **18**, 133.
24. *E. Lippmaa, M. Magi, S. S. Novikov, L. I. Kmelnitski, A. S. Peihodko, O. V. Lebedev, and L. V. Epishina*, Org. Magn. Resonance, 1972, **4**, 153, 197.
25. *R. J. Abraham, R. D. Lapper, K. M. Smith, and J. F. Unsworth*, J. C. S. Perkin II, 1974, 1004.
26. *H. Budzikiewicz, C. Djerassi, and D. H. Williams*, «Mass Spectrometry of Organic Compounds», Holden-Day, San Francisco, 1967, p. 596.
27. *H. Bdzikiewicz, C. Djerassi, A. H. Jackson, G. W. Kenner, D. J. Newman, and J. M. Wilson*, J. Chem. Soc., 1964, 1949.
28. *G. Yagil*, Tetrahedron, 1967, 23, 2855.
29. *M. G. Reinecke, H. W. Johnson, Jr., and J. F. Sebastian*, J. Amer. Chem. Soc., 1963, **85**, 2859.
30. *N. Gjos and S. Gronowitz*, Acta Chem. Scand., 1971, **25**, 2596.
31. *F. Seel and K. J. Chivers*, J. Organometallik Chem., 1968, **14**, 405.
32. *D. C. Bradley and K. J. Chivers*, J. Chem. Soc. (A), 1968, 1967.
33. *H. J. Anderson and L. C. Hopkins*, Canad. J. Chem., 1966, **44**, 1831; *J. K. Groves, H. J. Anderson and H. Nagy*, Canad. J. Chem., 1971, **49**, 2427.
34. *G. P. Bean*, Chem. Comm., 1971, 421.
35. *Y. Chiang and E. B. Whipple*, J. Amer. Chem. Soc., 1963, **85**, 2763.
36. *A. Pieroni and A. Moggi*, Gazzetta, 1923, **53**, 126.
37. *H. A. Potts and G. F. Smith*, J. Chem. Soc., 1957, 4018.
38. *G. F. Smith*, Adv. Heterocyclic Chem., 1963, **2**, 287.
39. *A. R. Cooksey, K. J. Morgan, and D. P. Morrey*, Tetrahedron, 1970, **26**, 5101.
40. *А. П. Терентьев, Н. А. Шадхина.* ДАН СССР, 1947, **55**, 231.
41. *A. H. Kleinspehn and G. G. Kleinspehn*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 5641; 1953, **75**, 5295.
42. *H. Fischer and H. Scheyer*, Annalen, 1923, **434**, 237.
43. *J. H. Mathewson*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 2153; *H. Booth, A. W. Johnson, and R. A. Langdale-Smith*, J. Chem. Soc., 1963, 650.
44. *J. L. Wong and M. H. Ritchie*, Chem. Comm., 1970, 142; *J. L. Wong, M. H. Ritchie, and C. M. Gladstone*, ibid., 1971, 1093.
45. *S. Clementi and G. Marino*, Tetrahedron, 1969, **25**, 4599; J. C. S. Perkin II, 1972, 71; Gazzetta, 1970, **100**, 556.
46. *P. E. Sonnet*, J. Medicin. Chem., 1971, **15**, 97.
47. *H. Fischer and W. Zerweck*, Ber., 1922, **55**, 1942.
48. *R. A. Nicolaus, L. Margoni, and L. Cagliotl*, Ann. Chim. (Rome), 1956, **46**, 293.
49. *A. Kreutzberger*, Arch. Pharm., 1969, **302**, 828.
50. *P. S. Clezy, C. J. R. Fookes, and A. J. Liepa*, Austral. J. Chem., 1972, **25**, 1979.
51. *G. F. Smith*, J. Chem. Soc., 1954, 3854, 3842; *R. M. Silverstein, E. E. Ryskiewicz, C. Willard, and R. C. Koehler*, J. Org. Chem., 1955, **20**, 668.
52. *W. C. Anthony*, J. Org. Chem., 1960, **25**, 2049; *P. A. Burbridge, G. L. Collier, A. H. Jackson, and G. W. Kenner*, J. Chem., Soc., (B), 1967, 930.
53. *P. Rothemund*, J. Amer. Chem. Soc., 1936, **58**, 625.
54. *A. H. Corwin, A. B. Chivers, and C. B. Stone*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 3702.
55. *A. D. Adler, L. Sklar, F. R. Lonzo, J. D. Finarelli, and M. G. Finarelli*, J. Heterocyclic Chem., 1968, **5**, 669; *G. H. Barnett, M. F. Hudson, and K. M. Smith*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1401.
56. *H. Fischer and C. Nenitzescu*, Annalen, 1925, **443**, 113; *U. Eisner, A. Lichtarowicz, and R. P. Linstead*, J. Chem. Soc., 1957, 733.
57. *A. Treibs and K.-H. Michl*, Annalen, 1954, **589**, 163; *V. Carelli, M. Cardellini, and F. Marlachi*, Ann. Chim. (Rome), 1963, **53**, 309.
58. *B. V. Gregorovitch, K. S. Y. Liang, D. M. Clugston, and S. F. MacDonald*, Canad. J. Chem., 1968, **46**, 3291; *M. S. Stoll, G. H. Elder, D. E. Games, D. S. Millington, and A. H. Jackson*, Biochem J. 1973, **131**, 429.
59. *A. Treibs and G. Fritz*, Annalen, 1958, **611**, 162.
60. *C. W. Rees and C. E. Smith*, Adv. Heterocyclic Chem., 1964, **3**, 57.
61. *J. Hine and J. M. Van der Veen*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 6446.
62. *R. L. Jones and C. W. Rees*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 2249, 2255.
63. *A. Gambacorta, R. Nicoletti, and M. L. Forcellese*, Tetrahedron, 1971, **27**, 985.
64. *G. M. Badger, J. A. Elix, and G. E. Lewis*, Austral. J. Chem., 1967, **20**, 1777.
65. *F. W. Fowler*, Angew. Chem., 1971, 83, 147.
66. *K. Haffner and W. Kaiser*, Tetrahedron Letters, 1964, 2185.
67. *R. M. Acheson and J. A. Vernon*, J. Chem. Soc., 1961, 457; 163, 1008.
68. *L. Mandell and W. A. Blanchard*, J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 6198.
69. *M. G. Barlow, R. N. Haszeldine, and R. Hubbard*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 90.
70. *N. J. Turro, S. S. Edelson, J. R. Williams, T. R. Darling, and W. B. Hammond*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 2283.
71. *R. G. Gritterand, R. G. Chriss*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 1163.

71a. *C. O. Bender and R. Bonnett*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 3036; *R Bonnette and J. D. White*, J. Chem. Soc., 1963, 1648.

72. *C. B. Hudson and A. V. Robertson*, Tetrahedron Letters, 1967, 4015.

73. *J. P. Wibaut*, Konink, Ned. Akad. Wetenschav., Proc., Ser, B, **1965**, **68**, 117 (Chem. Abs., 1965, **63**, 11 306).
74. *P. Pratesi*, Gazzetta, 1937, **67**, 188, 199.
75. *G. P. Gardini and V. Bocchi*, Gazzetta, 1972, **102**, 91.
76. *L. Chierici and G. P. Gardini*, Tetrahedron, 1966, **22**, 53.
77. *V. Bocchi, L. Chierici, and G. P. Gardini*, Tetrahedron, 1967, **23**, 737.
78. *J. H. Atkinson, P. S. Atkinson, and A. W. Johnson*, J. Chem. Soc., 1964, **5999**.
79. *I. Nabih and E. Helmy*, J. Pharm. Soc., 1967, **56**, 649.
80. *G. Plancher and C. Ravenna*, Atti Acad. Lincei, 1905, **141**, 214; см. также сс. 2.
81. *W. Rüdiger*, in «Porphrins and Related Compounds», ed. T. W. Goodwin, Academic Press, London, 1969; and in L. Zechmeister, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe, 1971, 29, 60.
82. *P. De Mayo and S. T. Reid*, Chem. and Ind. (London), 1962, 1576.
83. *D. A. Lightner, G. S. Bisacchi, and R. D. Norris*, J. Amer. Chem. So., 1976, **98**, 802 and refs. therein.
84. *Ch. Dufraisse, G. Rio, and A. Raujou*, Compt. rend. (C), 1967, **265**, 310.
85. *H. H. Wasserman and A. Liberles*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 2086; *H. H. Wasserman and A. H. Miller*, Chem. Comm., 1969, 199.
86. *H. Fischer*, Org. Synth., 1935, **15**, 17; 1937, **17**, 96.
*(Г. Фишер.* Синт. орг. преп. М., Издатинлит, 1949, т. 2, с. 209).
87. *W. Küster*, Z. physioc. Chem., 1922, **121**, 135; *A. Treibs, R. Schmidt, and W. Zinsmeister*, Chem. Ber., 1957, **90**, 79.
88. *O. Piloty and P. Hirsch*, Annalen, 1913, **395**, 63; см. также сс. 1.
89. *G. K. Almström*, Annalen, 1913, **400**, 131; 1915; **409**, 291.
90. *H. Fischer and E. Fink*, Z. physioc. Chem. 1944, **280**, 123; 1948, **283**, 152.
91. *P. J. Crook, A. H. Jackson, and G. W. Kenner*, Annalen, 1971, **748**, 26; *P. S. Clezy and A. W. Nichol*, Austral. J. Chem., 1965, **18**, 1977; *M. W. Roomi and S. F. MacDonald*, Canad. J. Chem., 1970, **48**, 1689.
92. *G. G. Kleinspehn*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 1546.
93. *E. Bullock, A. W. Johnson, E. Markham, and K. B. Shaw*, J. Chem. Soc., 1958, 1430.
94. *G. G. Kleinspehn and A. H. Corwin*, J. Org. Chem., 1960, **25**, 1048.
95. *J. W. Harbuck and H. Rapoport*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 853.
96. *A. W. Johnson, E. Markham, R. Price, and K. B. Shaw*, J. Chem. Soc., 1958, 4254.
97. *H. Plieninger, P. Hess, and J. Ruppert*, Chem. Ber., 1968, **101**, 240.
98. *A. Treibs and A. Ohorodnik*, Annalen, 1958, **611**, 139, 149.
99. *H. Pieninger and H. Husseini*, Synthesis, 1970, 587.
100. *A. Hantzch*, Ber., 1890, 23, 1474.
101. *F. Feist, B. Widmer, and R Dubusc*, Ber., 1902, **35**, 1545; *E. Benary*, Ber., 1911, **44**, 493.
102. *G. Karschum*, Ber., 1904, 37, 2183, 2196.
103. *M. W. Roomi and S. F. MacDonald*, Canad. J. Chem., 1970, **48**, 1689.
104. *F. Feist and E. Stenger*, Ber., 1902, **35**, 1558; *D. M. McKinnon*, Canad. J. Chem., 1965, **43**, 2628.
105. *C. A. Grob and K. Camenisch*, Helv. Chim. Acta, 1953, **36**, 49.
106. *C. A. Grob and H. P. Schad*, Helv. Chim. Acta, 1955, **38**, 1121.
107. *Cf. H. S. Broadbent, W. S. Burham, R. K. Olsen, and R. M. Sheeley*, J. Heterocyclic Chem., 1968, **5**, 757.
108. *R. Ramasseul and A. Rassat*, Bull. Soc. chim., France, 1970, 4330.
109. *W. Keller-Schierlein, M. I. Mihailovic, and V. Prelog*, Helv. Chim. Acta., 1958, **41**, 220.
110. *H. Gotthardt, R. Heuisgen, and H. O. Bayer*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 4340.
111. *R. Huisgen, H. Gottardt, H. O. Bayer, and F. C. Schaefer*, Chem. Ber., 1970, **103**, 2511; *K. T. Potts and D. N. Roy*, Chem. Comm., 1968, **1061**.
112. *O. Piloty, Ber.*, 1910, **43**, 489; *G. M. Robinson and R. Robinson*, J. Chem. Soc., 1918, **113**, 639; *R. Baumes, R. Jacquier, and G. Tarrago*, Bull. Soc. chim. France, 1974, **1147**.



113. *Ю. К. Юрьев*, ЖОХ, 1938, **8**, 1934.
114. *K. Dimroth and V. Pintschorin*, Annalen, 1961, **639**, 102; *M. Friedman*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 859.
115. *W. G. Terry, A. H. Jackson, G. W. Kenner, and G. Kornis*, J. Chem. Soc., 1965, 4389.
116. *K. M. Biswas and A. H. Jackson*, Tetrahedron, 1968, **24**, 1145.
117. *H. Fischer and C. Nenitzescu*, Annalen, 1925, **443**, 113.
118. *W. Herz, K. Ditmer, and S. J. Cristol*, J. Amer. Chem. Soc., 1947, **69**, 1698.
119. *W. Herz and R. L. Settine*, J. Org. Chem,, 1959, **24**, 201.
120. *D. M. MacDonald and S. F. MacDonald*, Canad. J. Chem., 1955, **33**, 573; *S. F. MacDonald*, J. Chem. Soc., 1952, 4176.
121. *E. J. Chu and T. C. Chu*, J. Org. Chem., 1954, **19**, 266.
122. *A. H. Goewin and G. G. Kleispehn*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 2098; 1954, **76**, 6541.
123. *C. A. Grob and A. P. Anki*, Helv. Chim. Acta, 1949, **32**, 2010, 2023.
124. *H. Plieninger and M. Decker*, Annalen, 1956, **598**, 198.
125. *M. Pesson, D. Humbert, M. Dursin, and H. Tecler*, Compt. rend. (C), 1971, **272**, 478.
126. *H. Plieninger, H. Bauer, A. R. Katritzky, and U. Lerch*, Annalen, 1962, **654**, 165.
127. *H. Plieninger, H. Bauer, W. Bühler, J. Kurze, and U. Lerch*, Annalen, 1964, **680**, 69.
128. *R. Chong and P. S. Clezy*, Austral. J. Chem., 1967, **20**, 935.
129. *J. Davoll*, J. Chem. Soc., 1953, 3802.
130. *H. Bauer*, Annalen, 1970, **736**, 1.
131. *V. Spiro and I. Fabra*, Ann. Chim. (Rome), 1960, **50**, 1635.
132. *A. H. Jackson and K. M. Smith*, in «The Total Synthesis of Natural Products», ed. J. ApSimon, Wiley, New York, 1974, p. 143.
133. *K. M. Smith (ed.)*, «Porphirns and Metalloporphyrins», Elsevier, Amsterdam, 1975.
134. *A. R. Battersby and E. McDonald*, см. сс. 133, p. 61.
135. *M. Farnier, S. Sotn, and P. Fournari*, Canad. J. Chem, 1976, **54**, 1083.
136. *H. Rapoport and G. Castagnoli, Jr.*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 2178; *H. Rapoport and J. Bordmer*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 2727.
137. *R. Grigg, A. W. Johnson, and J. W. F. Wasley*, J. Chem. Soc., 1963, 359; *R. Grigg and A. W. Johnson*, J. Chem. Soc., 1964, 3315; *D. Dolphin, R. Grigg, A. W. Johnson, and J. Leng*, J. Chem. Soc., 1965, 1460.
138. *A. W. Johnson, I. T. Kay, E. Markham, R. Price, and K. B. Shaw*, J. Chem. Soc., 1959, 3416.
139. *J. Ellis, A. H. Jackson, A. C. Jain, and G. W. Kenner*, J. Chem. Soc., 1964, 1935; *F. Morsingh and S. F. MacDonald*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 4377.
140. *A. Hayes, G. W. Kenner, and N. R. Williams*, J. Chem. Soc. 1958, 3779; *A. H. Jackson, G. W. Kenner and D. Warburton*, J. Chem. Soc., 1965, 1328.
141. *J. A. S. Cavaleiro, A. M. Rocha da Gonzalves, G. W. Kenner, and K. M. Smith*, J. C. S. Perkin 1, 1973, 2471; *A. R. Battersby, J. F. Beck, and E. McDonald*, ibid., 1974, 160; *A. Valasinas, E. S. Levy, and B. Frydman*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 2872; *A. Valasinas and B. Frydman*, ibid., 1976, **41**, 2992 и цитированные там работы.
142. *H. Fischer, E. Baumann, and H. J. Riedl*. Annalen, 1929, **475**, 205.
143. *A. H. Jackson, G. W. Kenner, and J. Wass*, J. C. S. Perkin I, 1972, 1475.
144. *A. H. Corwin and K. W. Doak*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 464; *J. H. Paden, A. H. Corwin, and W. A. Bailey, Jr.*, ibid., 1940, **62**, 418.
145. *A. C. Jain and G. W. Kenner*, J. Chem. Soc., 1959, 185.
146. *P. Bamfield, A. W. Johnson, and J. Leng*, J. Chem. Soc., 1965, 7001.
147. *H. Booth, A. W. Johnson, and R. A. Langdale-Smith*, J. Chem. Soc., 1963, 650.
148. *K. J. Brunnings and A. H. Corwin*, J. Amer. Chem. Soc., 1944, **66**, 337.
149. *J. A. Ballantine, A. H. Jackson, G. W. Kenner, and G. McGillivray*, Tetrahedron, Suppl. № 7, 1966, 241.
150. *P. S. Clezy and A. J. Liepa*. Austral. J. Chem., 1970, **23**, 2461.
151. *R. G. Westall*, Nature, 1952, **170**, 614.

152. *G. H. Cookson and C. H. Rimington*, Biochem. J., 1954, **57**, 476.
153. *A. H. Jackson and S. F. MacDonald*, Canad. J. Chem., 1957, **35**, 715; *G. P. Arsenault and S. F. MacDonald*, ibid., 1961, **39**, 2043.
154. *H. Plieninger, P. Hess, and J. Ruppert*, Chem. Ber., 1968, **101**, 240.
155. *G. W. Kenner, K. M. Smith, and J. F. Unsworth*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 43.
156. *B. Frydman, S. Reil, M. E. Despuy, and H. Rapoport*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 2338; 1970, **92**, 1810.
157. *A. R. Battersby, D. A. Evans, K. H. Gibson, E. McDonald, and L. Nixon*, J. C. S. Perkin I, 1973, 1546.
158. *B. Frydman, G. Buldain, and J. C. Repetto*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 1824.
159. *M. L. Jones, C. Froussious, and D. A. Evans*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 472.
160. *D. Mauzerall*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 2601, 2605.
161. *D. G. Irvine, W. Bayne, and J. R. Maier*, J. Chromatog., 1970, **48**, 334.
162. *A. J. Birch, P. Hodge, R. W. Richards, R. Takeda, and T. R. Watson*, J. Chem. Soc., 1964, 2641; *G. R. Birchall, C. G. Hughes, and A. H. Rees*, Tetrahedron Letters, 1970, 4879; *D. G. Durham, and A. H. Rees*, Chem. and Ind. (London), 1974, 343.
163. *H. Imanaka, M. Kousaka, G. Tamura, and K. Arima*, J. Antibiot. (Tokyo) Ser. A., 1965, **18**, 207; *H. Nakano, S. Umio, K. Kariyone, K. Tanaka, T. Kishimoto, H. Noguchi, I. Ueda, K. Nakamura, and Y. Morimoto*, Tetrahedron Letters, 1966, 737; *E. E. Garcia, L. E. Benjamin, and R. I. Fryer*, J. Heterocyclic Chem., 1974, **11**, 275.
164. *P. R. Burkholder, R. M. Pfister, and F. M. Leitz*, Appl. Microbiol., 1966, **14**, 649; *F. M. Lovell*, J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 4510; *S. Hanessian and J. S. Kaltenbronn*, ibid., 1966, **88**, 4509.
165. *E. Härri, W. Loeffler, H. P. Stigg, H. Stähelin, Ch. Stoll, Ch. Tamm, and D. Wiesinger*, Helv. Chem. Acta, 1962, **45**, 839; *E. Fetz and Ch. Tamm*, ibid., 1966, **49**, 349.
166. *P. Pfäffli and Ch. Tamm*, Helv. Chim. Acta, 1969, **52**, 1911, 1921; *J. K. Groves, N. E. Cundaswam, and H. J. Anderson*. Canad. J. Chem., 1973, **51**, 1089; *A. Gossauer and K. Suhl*, Helv. Chim. Acta, 1976, **59**, 1698.
167. *M. Julia and N. P. Joseph*, Bull. Soc. chim. France, 1967, 4348.
168. *S. Penco, S. Redaelli, and F. Arcamone*, Gazzetta, 1967, **97**, 1110.
169. *A. E. Karr*, Ger. Pat. 1 905 328 (1969); Chem. Abs., 1970, **72**, 11 385.
170. *R. B. Kelly, D. J. Whittingham and K. Wiesner*, Canad. J. Chem., 1951, **29**, 965.
171. *G. C. Garrans and J. Harley-Mason*, J. Chem. Soc., 1964, 2202
172. *A. H. Manchanda, J. Nabney, and D. W. Young*, J. Chem Soc. (C), 1968, 615.
173. *E. X. Albuquerque, J. W. Daly, and B. Witkop, Science*, 1971. **172**, 995.
174. *J. H. Tumlinson, R. M. Silverstein, J. C. Moser, R. G. Brownlee, and J. M. Ruth*, Nature, 1971, **234**, 348.
175. *J. A. Edgar, C. C. J. Culvenor, and L. W. Smith*, Experientia, 1971, **27**, 761.
176. *J. Meinwald and H. C. J. Ottenheym*, Tetrahedron, 1971, **27**, 3307.
177. *S. Forenza, L. Minale, R. Riccio, and E. Fattorusso*, Chem. Comm., 1971, 1129.
178. *G. Cirmino, S. Destefano, and L. Minale*, Experientia, 1975, **31**, 1387.
179. *Y. Badar, W. J. S. Lockley, T. P. Toube, B. C. L. Weedon, and L. R. G. Valadon*, J. C. S. Perkin I, 1973, 1416.
180. *F. Wrede and O. Hettche*, Ber., 1929, **62**, 2678; *W. Frede and A. Rothhaas*, Z. physiol. Chem., 1933, **219**, 267.
181. *H. H. Wasserman, J. E. McKeon, L. Smith, and P. Forgione*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 506; Tetrahedron, 1966, Suppl. 8, 647.
182. *H. Rapoport and K. G. Holden*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 635.
183. *W. R. Hearn, M. K. Elson, R. H. Williams, and J. Medina-Castro*, J. Org. Chem., 1970, 35, 142.
184. *H. H. Wasserman, G. C. Rogers, Jr., and D. D. Keith*, Chem. Comm., 1966, 825.
185. *H. H. Wasserman, G. C. Rogers, Jr., and D. D. Keith*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 1263.



186. *N. N. Gerber*, Appl. Microbiol., 1969, **18**, 1.
187. *N. N. Gerber*, Tetrahedron Letters, 1970, 809.
188. *N. N. Gerber*, J. Antibiot., 1971, **24**, 636.
189. *N. N. Gerber*, J. Heterocyclic Chem., 1973, **10**, 925.
190. *Ю. М. Хохлова, Л. Н. Сергеева, Н. С. Вульфсон, В. И. Зарецкий, В. Г. Заикин, В. И. Шейченко, А. С. Хохлов*. Хим. прир. соед., 1968, 4, 307.
191. *W. R. Hearn, R. E. Worthington, R. C. Burgus, and R. H. Williams*, Biochem. Biophys. Res. Comm., 1964, **17**, 517; *B. S. Deol, J. R. Alden, J. L. Stil, A. V. Robertson, and J. Winkler*, Austral. J. Chem., 1974, **27**, 2657.
192. *H. H. Wasserman, D. D. Keith, and J. Nadelson*, Tetrahedron, 1976, **32**, 1867.
193. *E. Campaigne and G. M. Shutski*, J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 497.
194. *G. S. Marks and L. Bogorad*, Proc. Nat. Acad. Sci., U. S. A., 1960, **46**, 25; *D. M. Shrimpton, G. S. Marks, and L. Bogorad*, Biochem. Biophys. Acta, 1963, **71**, 408; *R. P. Williams, C. L. Gott, and S. M. H. Qadri*, J. Bacteriol., 1971, **106**, 444; *S. M. H. Qadri and R. P. Williams*, Biochim. Biophys. Acta, 1971, **230**, 181.
195. *R. J. Cushley, D. R. Anderson, S. R. Lipsky, R. J. Sykes, and H. H. Wasserman*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 6284; *R. J. Cushley, R. J. Sykes, C. K. Shaw, and H. H. Wasserman*, Cand. J. Chem., 1975, **53**, 148.
196. *R. Lemberg and J. W. Legge*, «Haematin Compounds and Bile Pigments», Interscience, New York, 1949; *R. Lemberg*, Rev. Pure Appl. Chem. (Australia), 1956, **6**, 1.
197. *C. H. Gray*, «The Bile Pigments», Methyen, London, 1953.
198. *T. K. With*, «Bile Pigments», Academic Press, New York, 1968.
199. *A. H. Jackson*, in «Iron in Biochemistry and Medicine», ed. A. Jacobs and M. Worwood, Academic Press, London, 1974, p. 145.
200. *P. O'Carra*, cc. 133, cc. 123.
201. *R. Schmid and A. F. McDonagh*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1975, **244**, 533.
202. *M. F. Hudson and K. M. Smith*, Chem. Soc. Resv., 1975, **4**, 363.
203. *W. Rüdiger, W. Klose, M. Vuillaume, and M. Barbier*, Experientia, 1968, **24**, 1000.
204. *M. Ghoussier and M. Barbier*, Helv. Chim. Acta, 1975, **58**, 2651.
205. *C. O'hEocha and P. O'Carra*, Phytochemistry, 1966, **5**, 993.
206. *H. L. Crespi, L. J. Boucher, G. Norman, J. J. Katz, and R. C. Dougherty*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 3642.
207. *W. Rüdiger, P. O'Carra, and C. O'hEocha*, Nature, 1967, **215**, 1477.
208. *D. J. Chapman, H. W. Siegelman, and W. J. Cole*, in «Porphyrins and Related Compounds», ed. T. W. Goodwin, Academic Press, London, 1968, p. 107.
209. *D. J. Chapman, H. W. Siegelman, and W. J. Cole*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 3643.
210. *W. Rüdiger*, Z. physiol. Chem., 1967, **348**, 1554.
211. *W. Siedel and H. Fischer*, Z. physiol. Chem., 1933, **214**, 145.
212. *W. Siedel and H. Fischer*, Z. physiol. Chem., 1933, **214**, 146, 163; *W. Siedel*, Z. physiol. Chem., 1935, **231**, 181, 197.
213. *H. Plieninger and U. Lerch*, Annalen, 1966, **698**, 196.
214. *W. Siedel*, Z. physiol. Chem., 1935, **237**, 8; 1937, 245, 257.
215. *H. Fischer and H. Plieninger*, Z. physiol. Chem., 1942, **274**, 231.
216. *H. Plieninger and R. Steinstrasser*, Annalen, 1969, **723**, 149; *H. Plieninger, K.-H. Heutschel, and R.-D. Kohler*, ibid., 1974, 1522.
217. *H. Plieninger, E. Ehl, and A. Tapia*, Annalen, 1970, **736**, 62.
218. *A. Gossauer and W. Hirsch*, Annalen, 1974, 1496.
219. *R. A. Nicolaus*, Rass. Med. Sperl., 1960, **7**, Suppl. 2.
220. *A. H. Jakson, D. S. Millington, and D. E. Games*, Adv. Mass Spectrometry, 1974, **6**, 215.
221. *D. E. Games, A. H. Jackson, and G. Cooper*, Trans. Biochem. Soc., 1976, **4**, 204.
222. *R. F. Troxler and L. Bogorad*, Plant Physiol., 1968, **41**, 491; *R. F. Troxler and R. Lester*, Biochemistry, 1967, **6**, 3840.
223. *A. F. McDonagh and F. Assisi*, Biochem. J., 1972, **129**, 797.
224. *A. F. McDonagh*, Biochem. Biophys. Res. Comm., 1971, **44**, 1306.

225. *D. A. Lightner*, Photochem. Photobiol., 1974, **19**, 457; *D. A. Lightner and Y. T. Park*, Tetrahedron Letters, 1976, 2209; *D. A. Lightner and C. S. Pak*, Experientia, 1976, **32**, 1107; *R. Bonnett and J. C. M. Stewart*, J. C. S. Perkin I, 1975, 224.

## 17.2. ПОРФИРИНЫ, КОРРИНЫ И ФТАЛОЦИАНИНЫ

*К. М. Смит (University of California, Davis)*

### 17.2.1. ПОРФИРИНЫ И ХЛОРИНЫ

#### 17.2.1.1. Строение и номенклатура

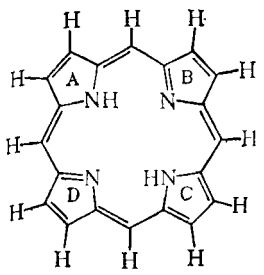
Незамещенное тетрапиррольное ядро (**1**) известно под названием «порфин»; порфины формально производятся из него замещением некоторых или всех периферических положений различными боковыми цепями. Порфириногены (**2**), сходные по своим биосинтетическим реакциям с пиррольными пигментами (см. гл. 30.2), состоят из четырех пиррольных колец, связанных между собой четырьмя метиленовыми группами и образующих бесцветный макроцикл. Отрыв от порфириногена (**2**) шести атомов водорода приводит к порфириновому ядру, которое, обладая высокой степенью сопряжения, часто бывает интенсивно окрашено и потому неверно называть четыре индивидуальных единичных фрагмента в порфиновом ядре (**1**) «пиррольными кольцами». Хлориновое ядро (**3**) представляет собой дигидропорфирин. Обычно его изображают с восстановленным кольцом *D*; в природных продуктах (хлорофиллах), где присутствует это ядро, два дополнительных атома водорода присоединены в *транс*-положении.

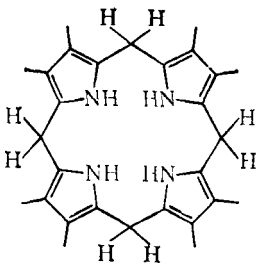
Тетрагидропорфирины (**4**) встречаются в природе, в частности, в молекуле бактериохлорофилла *a*. Однако восстановленные кольца всегда располагаются накрест; тетрагидропорфирины (**5**), в которых восстановлены два соседних фрагмента, в природных пигментах никогда не встречаются, хотя и доступны химически.

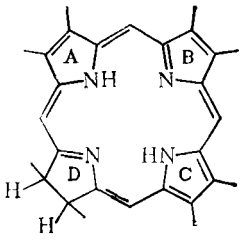
В настоящее время для нумерации атомов в порфириновом кольце используются две системы обозначений. Система IUPAC показана на примере структуры (**6**), и эта номенклатура будет применяться во всем разделе, чтобы сохранить соответствие между порфиринами и корринами. Самый существенный недостаток системы IUPAC это возможность разрыва между современными исследованиями и монументальной частью более ранних работ, применявших систему обозначений Фишера (**7**) [1]. Во всей химии найдется немного областей с такой богатой историей, где внесенный некогда вклад еще использовался бы и в настоящее время.

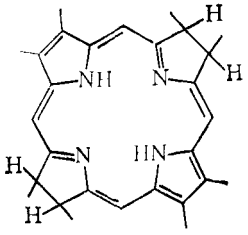
Четыре атома (5, 10, 15, 20), связывающих структурные фрагменты, называют *мезо*-углеродами. Восемь остальных С-атомов, способных к присоединению заместителей, известны под названием

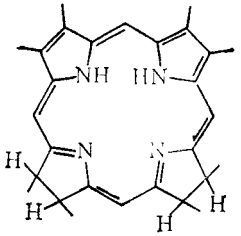


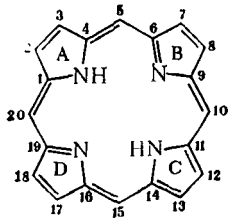

(1)

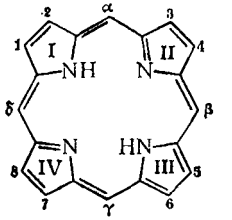

(2)


(3)


(4)


(5)

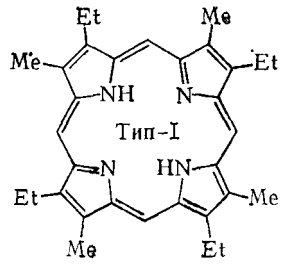

(6)


(7)

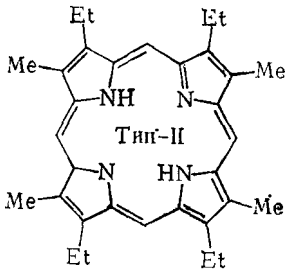
периферических. При восьми периферических заместителях двух типов (например, Me, Et) и при условии, что каждый из этих типов присутствует во всех единичных фрагментах, возможны четыре изомера [1]. В случае Me, Et они называются этиопорфиринами и «типы» этих изомеров представлены структурами (**8**)—(**11**). Если этильная группа заменяется на остаток пропионовой кислоты, образуются изомеры копропорфиринового типа; если же метилы заменить на остатки уксусной кислоты, а этилы на остатки пропионовой кислоты, получаются уропорфирины. В случае заместителей трех типов (четыре одного типа, и две пары других) возможны пятнадцать изомеров.

Биологически важные порфирины с двумя типами заместителей всегда обладают расположением типа III; для соединений с заместителями трех типов естественно расположение типа IX (оно возникает из III в результате модификации боковых цепей в

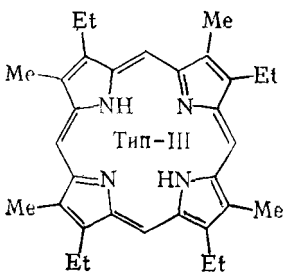
положениях 3 и 8). Более полное обсуждение строения и изомерии порфиринов можно найти в монографии [2].



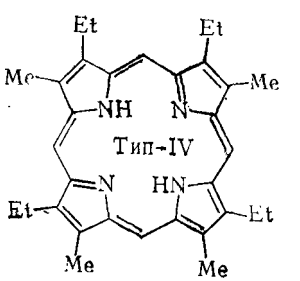

(8)




(9)




(10)

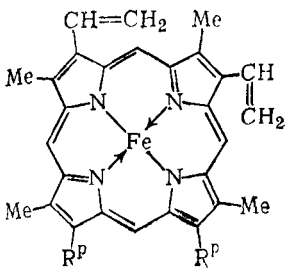



(11)

### 17.2.1.2. Распространенность в природе

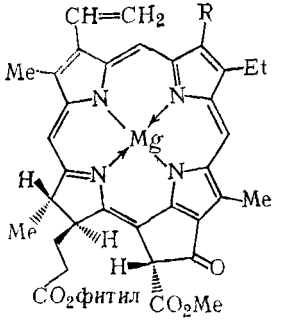
Порфирины и хлорины относятся к наиболее часто встречающимся в природе пигментам. Гем (12), комплекс протопорфирина-IX с железом(II) представляет собой простетическую группу миоглобина и гемоглобина; (12) или периферически измененная форма обнаружена в цитохромах [3] и в таких ферментах, как пероксидазы и каталазы (обсуждение механизма действия этих систем см. в гл. 24.2). Хлорофиллы отличаются большим разнообразием; за одним только исключением все они обладают дигидропорфириновым (3) хромофором. Среди фотосинтетических пигментов наиболее распространены хлорофиллы-*a* (13) и -*b* (14), которые обычно встречаются вместе в соотношении 3 : 1. Хлорофилл-*d* (15) обнаружен в некоторых видах *Rhodophyceae*, а зеленые серные бактерии, например *Chlorobium thiosulphatophilum*, *C. limicola*, *Chloropseudomonas ethylicum* продуцируют сложные смеси пигментов, называемых хлоробиевыми (*Chlorobium*) хлорофиллами. Исключением являются хлорофиллы-*c* (16), которые не содержат дигидропорфиринового ядра и представляют собой смесь 8-винил- и 8-этилпорфиринов. Бактериохлорофилл-*b* (17), обнаруженный в *Athiorhodaceae*, также является дигидропорфирином, в то время



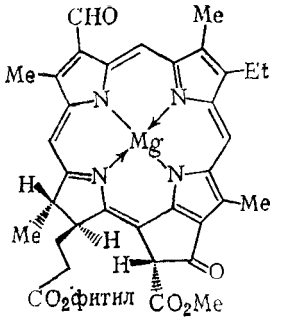



(12)

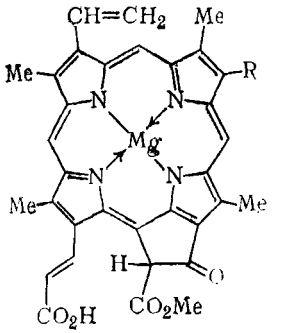
$R^P = (CH_2)_2CO_2R$



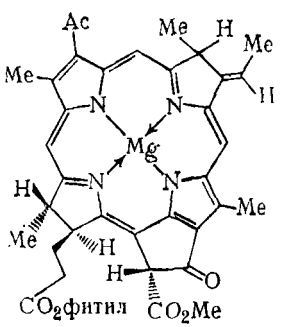

(13) R = Me
(14) R = CHO



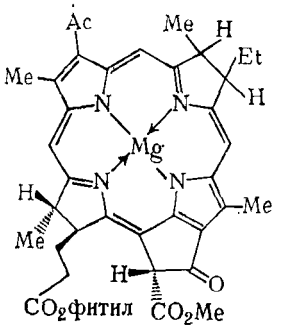

(15)




(16) R = Et



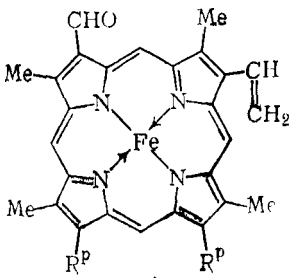

(17)




(18)

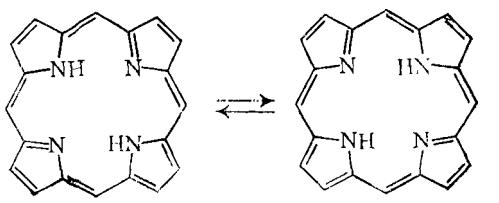
как другой обычно встречающийся фотосинтетический пигмент бактериохлорофилл-*a* (18) представляет собой тетрагидропорфирин.

Металлопорфирины в малых количествах присутствуют в виде красящего начала в яичной скорлупе. Комплекс уропорфирина-III с медью(II) встречается в маховых перьях *Turacus indicus* (главный источник добычи этого порфирина), а некоторые морские черви содержат зеленый пигмент — переносчик кислорода, из которого выделен гем *Spirographis* (19).




(19)

$R^P = (CH_2)_2CO_2H$




(20)

В нормальных условиях в природе встречаются только незначительные количества не содержащих металла порфиринов. Ощутимые количества некоторых порфиринов могут быть получены из корневых наростов некоторых бобовых растений, а также из *Harderian* железы грызунов, из дрожжевых мутантов, скорлупы яиц некоторых птиц и из экскрементов хищных и травоядных животных. В аномальных условиях, например при порфирии [4], не содержащие металла порфирины могут образовываться и накапливаться в достаточно больших количествах.

### 17.2.1.3. Физические свойства

Обе основные таутомерные формы — делокализованные (20), с накрест расположенными группами N—H. Макроцикл плоский, однако хелатирование большим ионом металла может нарушить копланарность кольца [5]. Порфирины и их комплексы с металлами — высокоплавкие, интенсивно окрашенные соединения. Не содержащий металла макроцикл можно рассматривать [6] как амфолит с двумя пирролениниовыми атомами азота, способными протонироваться и двумя группами NH, которые могут отщеплять протоны. Обычная система, оперирующая с набором различных значений p$K$, представлена на схеме (1), где не содержащий металла порфирин сокращенно обозначен $PH_2$, дианион — $P^{2-}$, а дикатион — $PH_4^{2+}$.

$$\begin{array}{ll} P^{2-} + H^+ \rightleftarrows PH^- \ (pK_1) & PH_2 + H^+ \rightleftarrows PH_3^+ \ (pK_3) \\ PH^- + H^+ \rightleftarrows PH_2 \ (pK_2) & PH_3 + H^+ \rightleftarrows PH_4^{2+} \ (pK_4) \end{array} \qquad (1)$$

Порфирины ведут себя как очень слабые кислоты, и для спектрофотометрической регистрации дианиона необходимы такие сильные основания, как алкоксиды. Приблизительная оценка p$K_1$ и p$K_2$ (для этиопорфирина) +16; p$K_3$ октаалкилпорфиринов лежит около +5,5 (измерения в 2,5 %-ном растворе додецилсульфата натрия), но спектроскопическое определение монокатиона обычно затруднено вследствие резонансной стабилизации симметричного дикатиона. Как правило, p$K_3$ и p$K_4$ различаются на две или три единицы. Хлорины обычно более слабые основания, чем их порфириновые аналоги.

### 17.2.1.4. Спектральные свойства

Ярко-красный цвет многих порфиринов и их производных проявляется и в электронных спектрах поглощения. Однако характерная черта этих спектров, так называемая полоса Сорета в области 400 нм с коэффициентом экстинкции до 400 000, по большей части не видна невооруженным глазом. Только в области 500—650 нм наблюдается серия сателлитных пиков с коэффициентом экстинкции 15 000 и менее. Известно, что эти сателлитные пики



меняются в зависимости от периферических заместителей, и опытный исследователь может правильно интерпретировать слабые изменения в оттенках, связывая их с определенными структурными характеристиками. Интенсивная полоса Сорета характеризует делокализацию 18π-электронов в порфириновом ядре; если кольцо размыкается или сопряжение в системе тем или иным способом нарушено, полоса Сорета почти полностью исчезает. Не содержащие металла хлорины (3) обычно зеленые; в этом случае полоса Сорета еще видна, однако между 600 и 660 нм находится намного более интенсивная сателлитная полоса с мольным коэффициентом экстинкции, часто достигающим 70 000. Хелатирование порфиринов ионами металлов обычно приводит к усилению поглощения Сорета и уменьшению числа сателлитных пиков до двух. Эти пики различаются по интенсивности поглощения и длине волны в зависимости от иона металла. Дипротонирование действует аналогично образованию комплекса с металлом и также приводит к усилению поглощения Сорета и упрощению сателлитных полос. При образовании хелатов хлоринов такого упрощения картины сателлитных линий не наблюдается; обычно с увеличением поглощения Сорета длинноволновая полоса претерпевает гипсохромный сдвиг.

Ароматичность порфиринового макроцикла широко изучалась методом ЯМР-спектроскопии [2]. Кольцевой ток, обусловленный делокализацией в порфириновой системе, использовался для исследования агрегации и большого числа других явлений. Вследствие деэкранирования *мезо*-протонов их сигналы появляются в спектре ПМР приблизительно при 10 млн$^{-1}$ (δ) (химический сдвиг протонов бензола 7,2 млн$^{-1}$), а сигнал экранированного протона группы N—H между —2 и —5 млн$^{-1}$. Измерение химических сдвигов в ЯМР спектрах $^1$H и $^{13}$C осложняется наличием концентрационной зависимости, обусловленной главным образом образованием слоев молекул в растворе [2]. При сближении молекул порфирина в растворе кольцевой ток одной из них вызывает сдвиг в сторону сильных полей линий в протонном и углеродном спектре заместителей другой молекулы. Анализ таких сдвигов используют для определения геометрической структуры этих димеров или более высоких агрегатов (в растворе). Гораздо чаще ЯМР-исследование применяют для идентификации боковых цепей и определения изомерной чистоты порфиринов. При решении этих задач с большим успехом применялись сдвигающие реагенты [7]. Были исследованы также парамагнитные ЯМР-спектры гемов и гемопротеинов [8]. В случае низкоспиновых цианоферригемов или гемопротеинов [8] неспаренный электрон вызывает чрезвычайно сильный сдвиг резонансных линий порфирина, которые таким образом далеко отходят от сигналов растворителя или протеиновых остатков. Величина смещения непосредственно зависит от спиновой плотности в геме, поэтому в ней отражаются малейшие возмущения, происходящие в физиологических условиях, когда гемопротеин выполняет свою биологическую функцию.

Масс-спектрометрия представляет простой метод точного определения молекулярной массы. В отсутствие особо подвижных заместителей основной пик всегда принадлежит молекулярному иону. Несколько удивительно, что макроцикл так слабо фрагментирует и ведет себя, как инертная опора заместителей, которые можно поэтому очень тщательно исследовать [9]. Высокоароматичную природу порфиринового макроцикла подтверждает большое количество двухзарядных ионов, причем интенсивность некоторых из них доходит до 20 % от интенсивности основного пика. В некоторых спектрах наблюдались также и трехзарядные ионы.

Опубликовано большое число работ по рентгеноструктурному исследованию монокристаллов металлопорфиринов и не содержащих металла порфиринов [5], но просто для идентификации этот метод используется редко. Чаще его применяют для исследования стереохимии наиболее интересных соединений. Важную роль сыграла рентгенография при установлении делокализации в структуре (**20**), позволив отмести остальные гипотезы.

Для изучения парамагнитных комплексов или продуктов одноэлектронного окисления диамагнитных металлопорфиринов применялся метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), который дает важную информацию об электронной структуре макроцикла и служит ключевым приемом исследования фотосинтеза и других природных явлений с участием катион-радикалов.

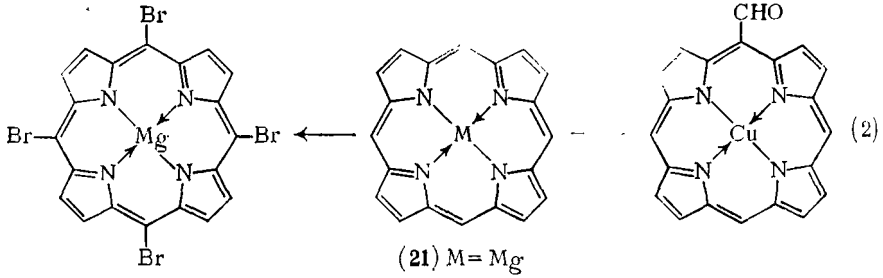
Потенциальные возможности ИК- и КР-спектроскопии не используются с достаточной полнотой из-за проблемы отнесения. Однако с развитием методов синтеза можно надеяться, что введение меченых групп (обычно дейтерия) сделает возможным отнесение пиков и усилит роль этих методов. Некоторые небольшие успехи достигнуты при использовании спектроскопии Мессбауэра, в частности, при исследовании гемов (комплексов с железом), где она может дать подробную информацию относительно электронных конфигураций диамагнитных и парамагнитных состояний. Возможности этого метода, однако, ограничены, поскольку в качестве поглощающих ядер здесь используются ядра с низкой энергией первого возбужденного состояния и заселяется оно в результате ядерной реакции или распада. Поэтому в ряду металлопорфиринов были изучены только $^{57}Fe$, $^{119}Sn$ и $^{129}I$.

### 17.2.1.5. Реакции

Самым известным химическим свойством порфириновых систем является, вероятно, относительная легкость образования комплексов с металлами; к настоящему времени получены и охарактеризованы комплексы с большинством металлов периодической системы [2, 10]. Легкость образования комплексов подчеркивается тем, что большинство пиррольных пигментов со сколько-нибудь значительными физиологическими функциями представляют собой комплексы металлов (например, Fe в накапливающих кислород и транспортных пигментах, в цитохромах, каталазах и пероксидазах; Mg в хлорофиллах; Co в витамине $B_{12}$).

Как и следовало ожидать для такой высокоароматичной системы, порфириновые системы, в частности металлопорфирины, способны к самым разнообразным реакциям электрофильного замещения [2, 11]. Внимание более ранних исследований было направлено на не содержащие металла порфирины, а поскольку электрофильное замещение часто происходит в кислой среде (нитрование, сульфирование), оно затрудняется в силу легкого дипротонирования порфирина и образования дикатиона, который в электрофильные реакции не вступает. Однако в 1929 г. Фишер понял, что диацетилирование дейтеропорфирина-IX (см. разд. 17.2.1.6) должно проводиться на комплексе с железом(III). Электроотрицательные порфириновые лиганды получаются при образовании комплекса с двухвалентными центральными ионами металлов ($Mg > Zn > Cu > Ni > Pd$) (эта последовательность коррелирует с легкостью электрохимического отрыва электронов от порфиринового кольца, т. е. с окислительным потенциалом металлопорфирина, *далекая ИК-область*). Такие комплексы с металлами обычно, но не всегда, замещаются в *мезо*-положениях. Например Mg-порфин (**21**) бромируется (*N*-бромсукцинимидом) исключительно в положения 5, 10, 15 и 20, образуя (**22**), а моно-*мезо*-формилирование медного комплекса (**23**) по методу Вильсмейера ($POCl_3/HCONMe_2$) приводит к (**24**) {схема (2)}. Аналогичные хлорины отличаются по характеру поведения и реагируют в положениях 15 и 20, примыкающих к частично восстановленному кольцу. Для оценки относительной способности различных металлопорфиринов к электрофильным реакциям обычно используют дейтерирование, особенно удобное тем, что в границах дейтероизотопного эффекта введение одного заместителя не оказывает существенного влияния на реакционную способность исследуемого соединения. Нитрование большинства порфиринов обычно протекает с очень высоким выходом при действии азотной и уксусной кислот и 0 °C; контролируя условия, можно ввести до трех нитрогрупп; динитропродукты обычно представляют собой смесь 5,10- и 5,15-дизамещенных соединений. Чувствительные к окислению хлорины обычно нитруют в электрофильных условиях тетрафторборатом нитрония. Свободные порфириновые основания хлорируют действием пероксида водорода и хлороводородной кислоты и обычно получают *мезо*-тетрахлорпроизводные. Моно- и дихлорпродукты, как правило, образуются с трудом, при строгом соблюдении двухфазных условий, причем дизамещенный продукт чаще всего представляет собой чистое 5,15-дихлорпроизводное. Как и при нитровании, для хлоринов наблюдается тенденция хлорирования в положения 15 и 20. Медные комплексы порфиринов реагируют с роданом, давая *мезо*-тиоцианатопорфирины, которые можно гидролизовать в меркаптопроизводные. Известны реакции между медными комплексами порфиринов и карбенами, но они обычно приводят

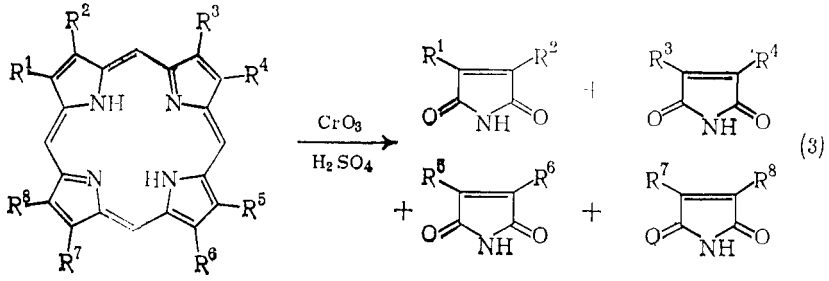
к смеси продуктов из-за присоединения в *мезо*-положения и по двойным β—β′-связям. Нитроны также образуют с не содержащими металла порфиринами продукты внедрения и *мезо*-замещенные производные.



(22) (23) M= Mg (24) (2)

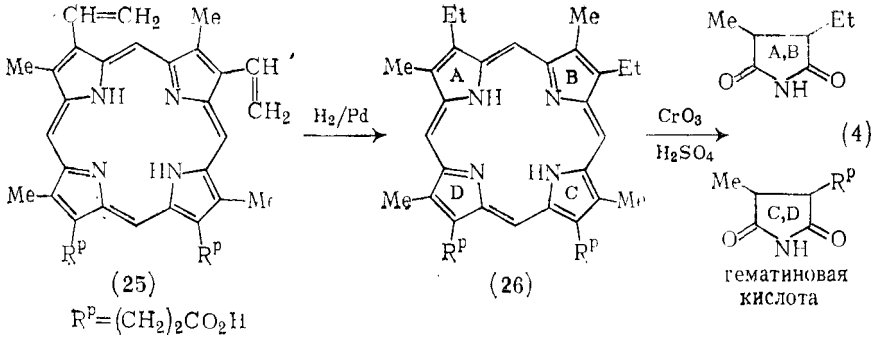
Необратимое окисление порфиринового ядра возможно под действием хромового ангидрида или перманганата калия. С $CrO_3$ образуются малеинимиды {схема (3)}, и эту реакцию широко используют при выяснении строения порфиринов и в биосинтетических исследованиях с изотопной меткой [2]. В отсутствие легко окисляющихся боковых цепей можно идентифицировать заместители единичных фрагментов любого порфирина, однако полную структуру при помощи этих методов установить нельзя из-за множества протекающих перегруппировок. Винильные группы (например, в протопорфирине-IX) разрушаются $CrO_3$, поэтому в ранней биосинтетической работе протопорфирин-IX (**25**) сначала гидрировали до мезопорфирина-IX (**26**), а затем окисляли $CrO_3$ {схема (4)} в этилметилмаленнимид и гематиновую кислоту. Окисление перманганатом дает пирролдикарбоновые-2,5 кислоты {схема (5)}, которые легко идентифицировать методом бумажной хроматографии. Как и при окислении $CrO_3$, винильные и формильные заместители окисляются до соответствующих карбоксильных групп. При окислении $KMnO_4$ *мезо*-углеродные атомы сохраняются в виде 2- и 5-карбоксильных групп; в реакции с $CrO_3$ они элиминируются в виде диоксида углерода.

Обратимое одноэлектронное или двухэлектронное окисление можно провести электрохимически или химически при помощи



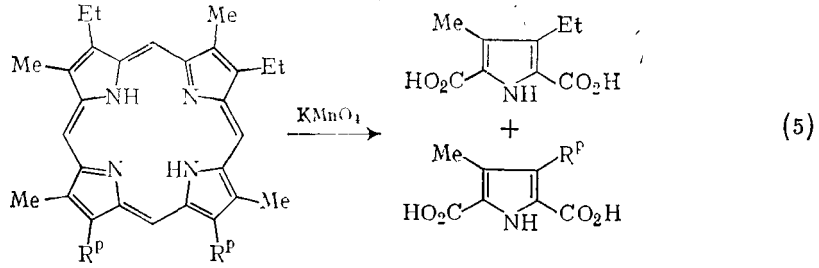
(3)





(25) $R^p=(CH_2)_2CO_2H$ (26) гематиновая кислота (4)

мягких окислителей. Продукты одноэлектронного окисления представляют собой π-катион-радикалы, и они широко исследовались методом ЭПР-спектроскопии (особенно в случае магниевых и цинковых комплексов) [12]. Отрыв второго электрона приводит к π-дикатионам, сильным электрофилам, быстро реагирующим с нуклеофилами.

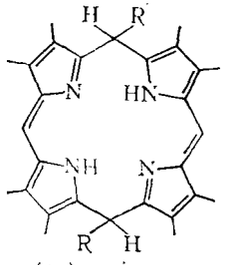


(5)

π-Катион-радикалы металлопорфиринов также реагируют с некоторыми типами нуклеофилов. Легкость окисления зависит от центрального иона металла; в табл. 17.2.1 приведены окислительные потенциалы отрыва одного ($E^1_{1,2}$) и двух ($E^2_{1/2}$) электронов от ряда комплексов октаэтилпорфирина с металлами [13]. Эффект иона металла согласуется с теоретическими расчетами Гутермана [14], и окислительные потенциалы в большинстве случаев изменяются параллельно со склонностью к электрофильному замещению. Этот отрыв одного или двух электронов обычно полностью обратим. В редких случаях реакция начинается с центрального иона металла (см. табл. 17.2.1); в общих чертах описаны методы, позволяющие судить о месте окисления (порфириновый лиганд или металл) [2, 13]. π-Катион-радикалы некоторых металлопорфиринов настолько устойчивы, что могут кристаллизоваться и долгое время храниться в склянках. π-Дикатионы, напротив, не были выделены в чистом, твердом виде.

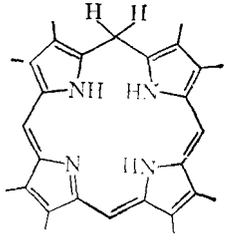
Порфирины и металлопорфирины можно также восстанавливать обратимо или необратимо. Обратимое восстановление лучше всего протекает электрохимически с образованием моно- и дианио-

нов. Некоторые восстановительные потенциалы приведены в табл. 17.2.1. Порфириновые анионы ведут себя подобно сильным нуклеофилам и быстро реагируют с источниками протонов или с такими электрофилами, как MeI. Продукты этих реакций обычно протонированы или метилированы по *мезо*-углеродным атомам; нейтрализация дианиона порфирина протонами или метилиодидом дает 5,15-дизамещенные порфодиметены типа (**27**) или (**28**). Флорины — обычные продукты фотоокисления порфиринов — представляют собой дигидропорфирины (**29**), в которых один водород присоединен к *мезо*-углероду, а второй к атому азота. Более глубокое восстановление приводит к порфодиметенам (**27**), а иногда к порфириногенам (**2**). Порфириногены можно также получить каталитическим гидрированием не содержащих металла порфи-




(**27**) R = H

(**28**) R = Me




(**29**)

ринов (комплексы металлов в общем образуют порфириногены только в случае, если центральный ион металла при восстановлении уходит из макроцикла — например, Tl(III) легко восстанавливается до Tl(I), ион которого слишком велик, чтобы войти в центральную полость). Если в порфиринах присутствуют заместители, которые также могут восстанавливаться (например, винильные группы), то такие соединения восстанавливают до порфириногенов амальгамой натрия. Обработка порфириногенов кислородом (обычно на свету), иодом или высокоактивными хинонами (например, 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохиноном) приводит к гладкому обратному переходу в порфирин.

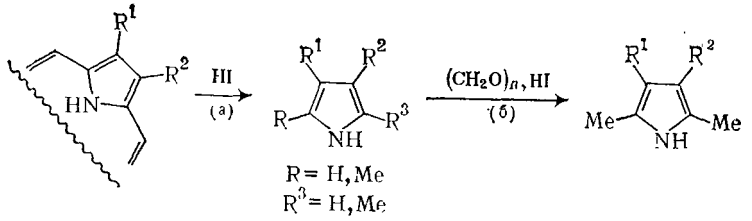
Необратимое восстановление порфиринов иодоводородной кислотой применяют (как и окисление $CrO_3$ и $KMnO_4$) для установления структуры. Реакция с чистой иодоводородной кислотой, как правило, приводит к смеси неустойчивых гомологичных (2-незамещенных или 2,5-динезамещенных) пирролов, плохо разделяемых и идентифицируемых {путь (а) на схеме (6)}. Поскольку из каждого порфиринового фрагмента могут образоваться четыре разных пиррольных продукта, часто бывает невозможно расшифровать результаты. Однако в присутствии формальдегида незамещенные положения подвергаются «восстановительному *С*-метилированию» [15], и из каждого единичного фрагмента получают только единственный стабильный пиррол {путь (б) на схеме (6)}.



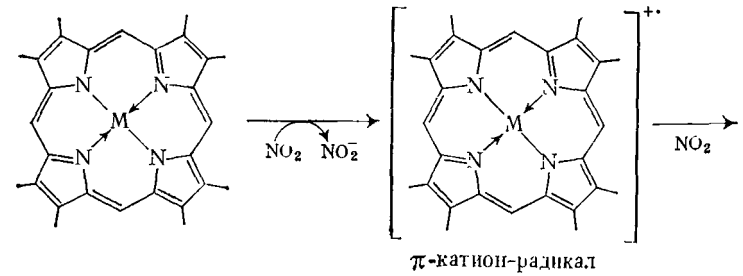
*Таблица 17.2.1. Потенциалы полуволн октаэтилпорфиринов (вольт)*

Используется циклическая вольтаметрия на платиновом микродисковом электроде. Потенциалы полуволн измерены с использованием насыщенного каломельного электрода [11а]. OEP — дианион октаэтилпорфирина

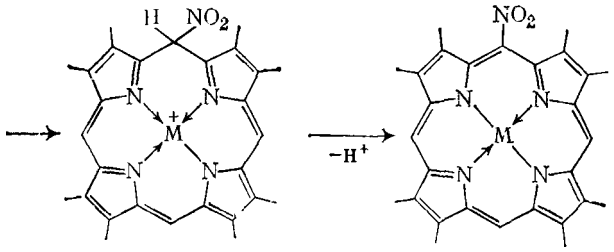
| | При окислении лиганда | | Для металла | При восстановлении лиганда | |
|---|---|---|---|---|---|
| | $E^2_{1/2}$ | $E^1_{1/2}$ | $E^1_{1/2}$ | $E^1_{1/2}$ | $E^2_{1/2}$ |
| $H_2OEP$ | 1,30 | 0,81 | | −1,46 | −1,86 |
| $H_4OEP^{2+}$ | | 1,65 | | | |
| AgOEP | | 1,10 | 0,44 III ⇄ II | −1,29 | |
| Al(OH)OEP | 1,28 | 0,95 | | −1,31 | |
| CaOEP | 0,86 | 0,50 | | −1,68 | |
| CdOEP | 1,04 | 0,55 | | −1,52 | |
| CoOEP | | 1,00 | Необратимо<br>−1,05<br>II ⇄ I | | |
| Cr(OH)OEP | 1,22 | 0,99 | 0,79<br>IV ⇄ III<br>−1,14<br>III ⇄ II | −1,35 | |
| CuOEP | 1,19 | 0,79 | | −1,46 | |
| Fe(OH)OEP (α-оксодимер) | 1,24 | 1,00 | −0,24<br>III ⇄ II | −1,33 | |
| Ga(OH)OEP | 1,32 | 1,01 | | −1,34 | −1,80 |
| $Ge(OH)_2OEP$ | 1,36 | 1,09 | | −1,31 | |
| In(OH)OEP | 1,36 | 1,08 | | −1,19 | −1,59 |
| MgOEP | 0,77 | 0,54 | | −1,68 | |
| Mn(OH)OEP | 1,40 | 1,12 | −0,42<br>III ⇄ II | −1,61 | |
| MoO(OH)OEP | | 1,43 | −0,21<br>V ⇄ IV | −1,30 | −1,72 |
| NiOEP | | 0,73 | | −1,50 | |
| PbOEP | | 0,65 | 0,90<br>II ⇄ IV | −1,30 | |
| PdOEP | | 0,82 | | −1,53 | |
| Sb(OH)OEP | | 1,40 | | −1,07 | |
| Sc(OH)OEP | 1,03 | 0,70 | | −1,54 | |
| $Si(OH)_2OEP$ | 1,19 | 0,92 | | −1,35 | |
| $Sn(OH)_2OEP$ | | 1,40 | | −0,90 | −1,30 |
| Tl(Cl)OEP | 1,32 | 1,03 | | −1,21 | −1,69 |
| Tl(OH)OEP | 1,31 | 1,00 | | −1,24 | |
| VOOEP | 1,25 | 0,96 | | −1,25 | −1,72 |
| ZnOEP | 1,02 | 0,63 | | −1,61 | |




(6)




(7)

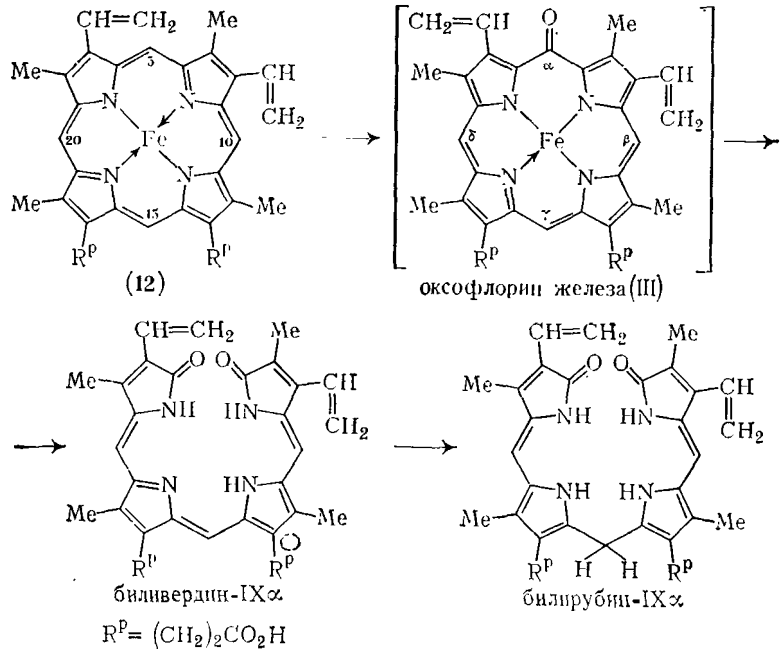



Существует сравнительно немного примеров нуклеофильного замещения порфиринов или металлопорфиринов. Наиболее обычна нуклеофильная атака порфириновых π-катион-радикалов или π-дикатионов, полученных в результате отрыва одного или двух электронов от π-системы порфирина. Столь же немногочисленны и надежные сведения о радикальной атаке порфиринов. Показано, что при взаимодействии порфиринов с диоксидом азота с высоким выходом образуются металлические комплексы *мезо*-нитропорфирина. Считают, что в первой фазе реакции происходит окисление металлопорфирина в π-катион-радикал, который затем атакуется второй молекулой диоксида азота и теряет протон {схема (7)}.

Фотохимия порфиринов и металлопорфиринов интенсивно изучалась [16] отчасти потому, что Mg-дигидропорфирин является простетической группой в жизненно важном фотосинтезе, источнике всей нашей пищи. Особенно легко протекают фотоокисление и фотовосстановление, но обсуждать эту тему, не касаясь вопросов о возбужденных состояниях и электронном распределении в порфириновом и металлопорфириновом макроцикле [16], невозможно.



Одним из наиболее важных химических превращений кольцевой системы порфирина является расщепление, которое приводит к тетрапиррольным соединениям с открытой цепью. Средний срок службы частицы крови около 120 дней; после этого, повинуясь неизвестному триггеру, простетическая гемо-группа (12) гемоглобина или миоглобина разрушается, образуя сначала биливердин-IXα, а затем билирубин-IXα и другие продукты восстановления и повторного окисления, которые выделяются с экскрементами [номенклатура IXα введена Фишером и указывает, что порфирин типа IX — с открытой цепью, образованный путем разрыва связи у углеродного атома «α» (5)]. Многократно используется только атом железа. Интересно, что почти все природные пигменты желчи обладают ориентацией заместителей типа IXα, единственное исключение из этого правила представляет покровный пигмент гусеницы белой капустницы, который является биливердином-IXγ. В настоящее время рассматриваются две основные теории катаболизма гема, но последние работы указывают, что это энзиматический процесс (дальнейшую дискуссию по поводу пигментов желчи см. в гл. 17.1). Общепринято, что интермедиатом

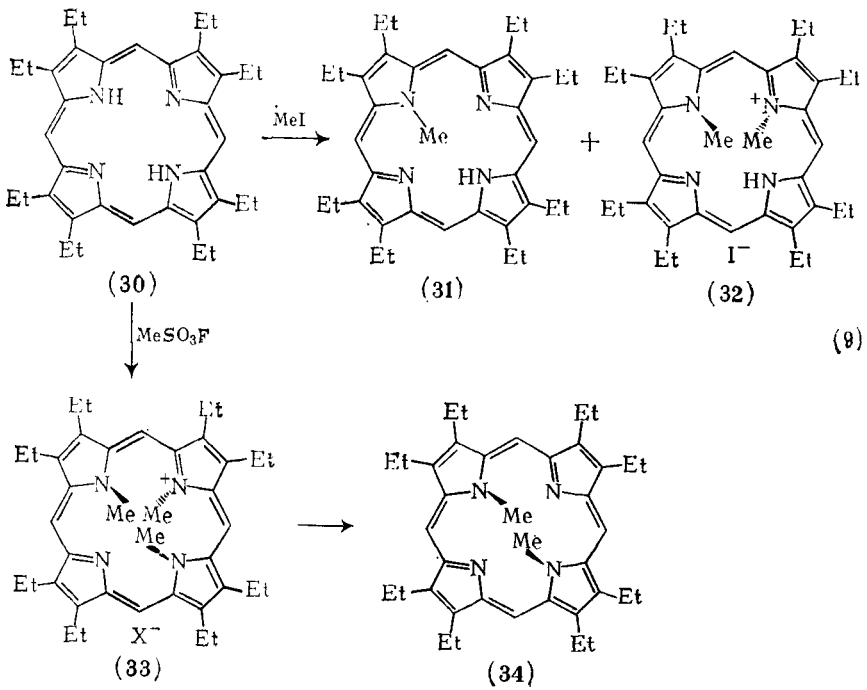



(8)

катаболизма гема является оксофлорин железа с карбонильной группой в положении 5 (α); известно, что этот углерод уходит в виде оксида углерода. Химическое окисление порфиринов и металлопорфиринов в оксофлорины провести легко, но в случае несимметричных порфиринов теряется пространственная селективность

образования *мезо*-мостика. Известен также химический аналог превращения гемов в биливердин; его называют «сопряженным окислением», и процесс состоит в окислении (обычно кислородом или пероксидом водорода) Fe (II)-порфирина в присутствии мягких восстановителей типа аскорбиновой кислоты или гидразина. Восстановитель поддерживает двухвалентное состояние железа и восстанавливает кислород (если он взят как окислитель) до пероксида водорода. В случае гема (**12**) получают приблизительно равные количества всех четырех возможных биливердинов (-IXα, -IXβ, -IXγ и -IXδ). Если же в сопряженное окисление ввести миоглобин, то образуется биливердин-IXα; гемоглобин дает смесь, состоящую из продуктов -IXα и -IXβ. Если гемопротеины денатурировать, а затем провести сопряженное окисление, возникает хаотическая смесь всех четырех биливердинов, и это говорит о каком-то направляющем действии нативного белка на расщепление гема.

Порфирины, например октаэтилпорфирин (**30**), сравнительно легко метилируются по центральным атомам азота [17]. Обработка метилиодидом дает *N*-метилпорфирин (**31**) и иодид *N*, *N'*-диметилпроизводного (32) с *транс*-метильными группами. Метилирование метилфторсульфонатом дает *N*, *N'*, *N''*-триметилпроизводное (**33**) наряду с *цис*-*N*,*N''*-диметилсоединением (**34**), образующимся, вероятно, при разложении (**33**) {схема (9)}. Метильные




(9)



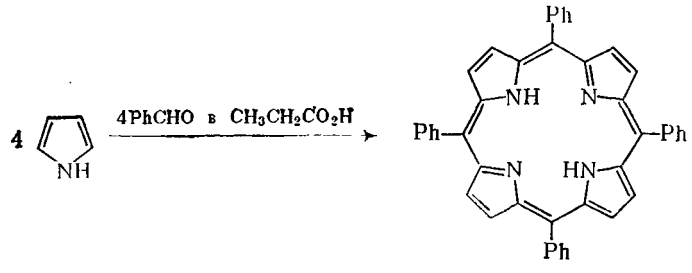
группы испытывают сильные пространственные затруднения, вследствие чего порфириновый макроцикл оказывается сильно «гофрированным».

### 17.2.1.6. Методы получения *

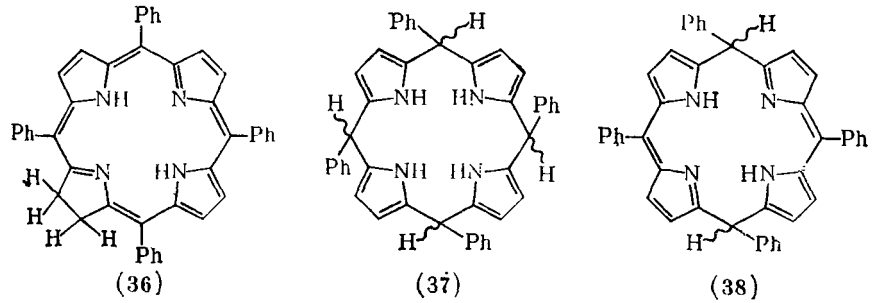
#### *(1) Полимеризация монопирролов*

Этот метод, часто очень эффективный, приводит к однозначному результату только при идентичных заместителях в положениях 3 и 4 пиррольного кольца. В противном случае образуется смесь всех четырех возможных изомеров; например если положение 3 замещено Me-группой, а положение 4 Et-группой, то получают этиопорфирины (**8**) — (**11**).

Относительные количества каждого продукта можно предсказать статистически: 1/8 типа I; 1/8 типа II; 1/2 типа III; 1/4 типа IV. Конечно, при ферментативной тетрамеризации порфобилиногена в уропорфириноген-III (см. гл. 30.2) образуется только изомер типа III, характерного для природных соединений, что объясняется направляющим влиянием ферментов — дезаминазы порфобилиногена и косинтетазы уропорфириногена-III.



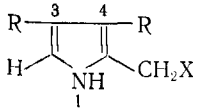

(10)



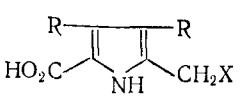

Описаны некоторые типы химической полимеризации монопирролов, отличающихся только природой заместителей в положениях 2 и 5. Обработка 2- и 5-незамещенных пирролов соедине-

* См. [18].

ниями, которые могут служить источником четырех *мезо*-углеродных атомов, приводит к порфиринам. Из самого пиррола и муравьиной кислоты порфин (**1**) образуется с очень низким выходом. Успешнее всего этот принцип использован в реакции Роземунда, приводящей к получению *мезо*-тетрафенилпорфирина (**35**) {схема (10)}. В оптимальных условиях раствор эквимольных количеств пиррола и бензальдегида в пропионовой кислоте кипятят 30 мин с обратным холодильником и получают приблизительно 20 % порфирина (**35**) [19]. С точки зрения большинства стандартов органической химии, это всего лишь посредственный выход, однако принимая во внимание сложность конечного продукта, который можно получать по этой прописи в масштабе килограммов из простейшего сырья, реакцию Роземунда можно считать одним из достижений. Многие кинетические и физические исследования порфиринов в течение последних 5 лет проводятся именно на *мезо*-тетрафенилпорфирине (**35**), который стал доступен в результате этого превращения (а его с тем же выходом может провести даже химик-теоретик!). Порфирин, отфильтрованный из охлажденной реакционной смеси, обычно загрязнен (до 2—10 %) хлорином (**36**), от которого лучше всего освободиться быстрой обработкой 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохиноном [20]. Исследование механизма [21] показало, что интермедиатами синтеза (**35**) являются *порфириноген* (**37**) и порфодиметен (**38**).



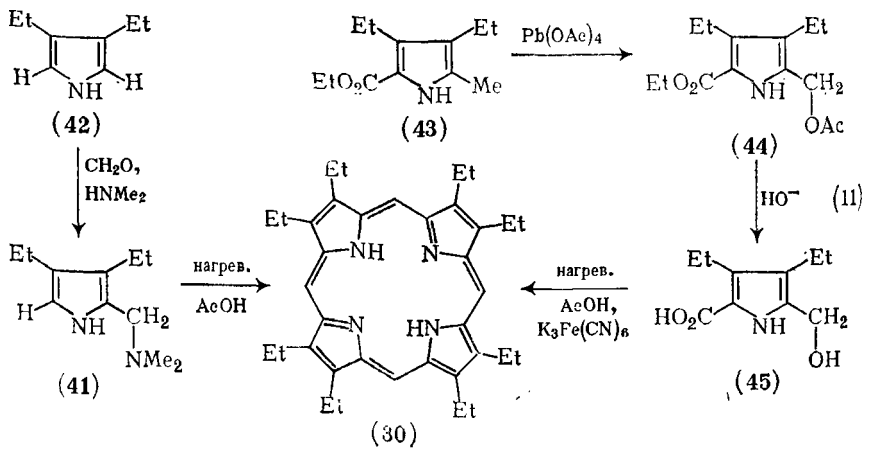
(**39**)



(**40**)

X — легко уходящая группа

Самоконденсация монопирролов типа (**39**) или (**40**), уже обладающих будущими мостиковыми атомами углерода в положении 2, часто приводит к прекрасным выходам порфиринов. Например, основание Манниха (**41**), полученное из 3,4-диэтилпиррола (**42**), дает при обработке кипящей уксусной кислотой 52 % октаэтилпорфирина (**30**) {схема (11)} [22]. Другая методика исходит из пиррола (**43**), который окисляют тетраацетатом свинца в (**44**), гидролизуют ацетат в (**45**) и затем получают октаэтилпорфирин (**30**), нагревая (**45**) в уксусной кислоте с феррицианидом калия (выход 44 %) [23].



(**42**) (**43**) (**44**) (**41**) (**45**) (**30**)

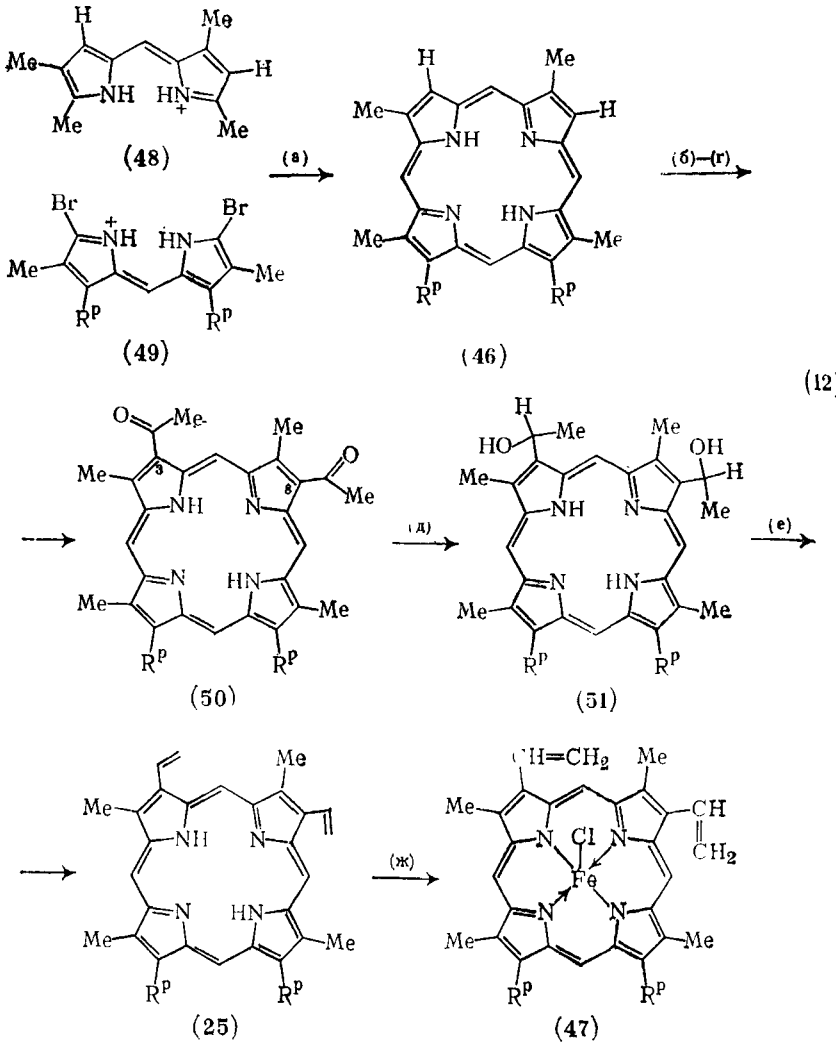
(11)

### *(2) Из дипиррольных интермедиатов*

Такие синтезы распадаются на две группы, а именно, исходящие из дипиррилметенов и из дипиррилметанов. В большинстве ранних работ Фишера [1] использовались главным образом пиррилметены; его метод воплощен в синтезе дейтеропорфирина-IX (**46**), из которого затем был синтезирован геминхлорид (**47**) [24] {схема (12)}. Конденсация несимметрично замещенного дипиррилметена (**48**) с симметричным (**49**) (симметрия относительно межпиррольного атома углерода) в расплаве органической кислоты привела к дейтеропорфирину-IX (**46**), но с низким выходом. Ацетилированием комплекса железа (III) по Фриделю-Крафтсу получен 3,8-диацетилдейтеропорфирин-IX (**50**) (после удаления иона металла), восстановленный в гематопорфирин-IX (**51**) и далее дегидратированный в протопорфирин-IX (**25**). После внедрения железа (III) (действием соли железа (II) и кислорода), а затем ионного обмена с хлоридом был получен желаемый геминхлорид (**47**). Не говоря об огромном успехе этой ранней стратегии синтеза, здесь очевидным образом подтвердилась идея Кюстера о макроциклической системе порфиринов.

Следует напомнить об ограничениях симметрии, присущих конденсации типа «2 + 2». Единственный продукт реакции получается только при условии симметричного замещения в одном из двух дипиррилметенов. Однако при разумном подборе заместителей Фишеру удалось разработать этот тип синтеза для разнообразных сочетаний, даже для случая несимметричного замещения в обоих дипиррилметенах. Это потребовало большого искусства разделения получаемых смесей порфиринов (до эпохи применения хроматографии); тем не менее таким путем были синтезированы и полностью охарактеризованы множество новых порфиринов. Описанный метод может применяться и для самоконденсации дипиррилметенов, например (**52**), который при кипячении с муравьиной кислотой с хорошим выходом превращается в этиопорфирин-I (**8**).

Сходные ограничения симметрии налагаются и на синтез порфиринов через дипиррилметаны (о синтетических путях получения дипиррилметенов и дипиррилметанов см. гл. 17.1). Практическая ценность этих интермедиатов была впервые отмечена Макдональдом [25] и прекрасно использована в синтезе уропорфирина-III (**53**). Конденсация 5,5′-динезамещенного дипиррилметана (**54**) с 5,5′-диформилдипиррилметаном (**55**) в присутствии иодово-



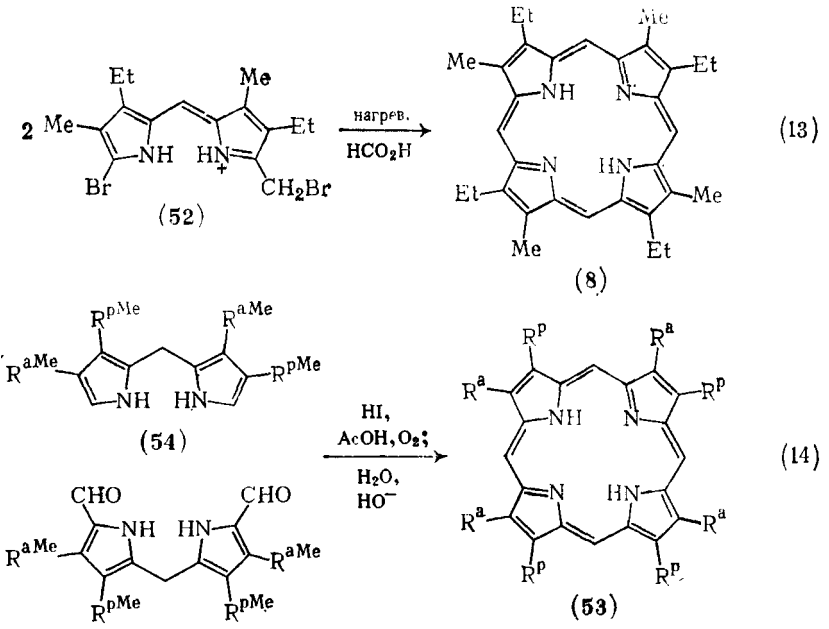
(а) нагрев., $(CH_2CO_2H)_2$; (б) $FeSO_4$, $O_2$; (в) $Ac_2O$, $SnCl_4$; (г) удаление железа; (д) KOH, EtOH; (е) нагрев. в вакууме; (ж) $FeSO_4$, $O_2$, $Cl^-$

$R^p = (CH_2)_2CO_2H$

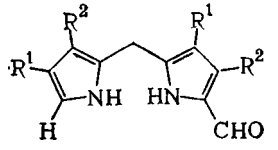
дородной кислоты привела к порфирину (**53**) с выходом, близким к 65 % {схема (14)}. Для получения упорядоченно замещенных порфиринов можно использовать самоконденсацию 5-формил-5′-незамещенных дипиррилметанов [например, (**56**)].

Ограничения симметрии этих синтезов общего типа были остроумно преодолены Вудвардом в полном синтезе хлорофилла-*a* [26] (13). Порфирин (**57**) {схема (15)} составляется из 5,5′-ди-



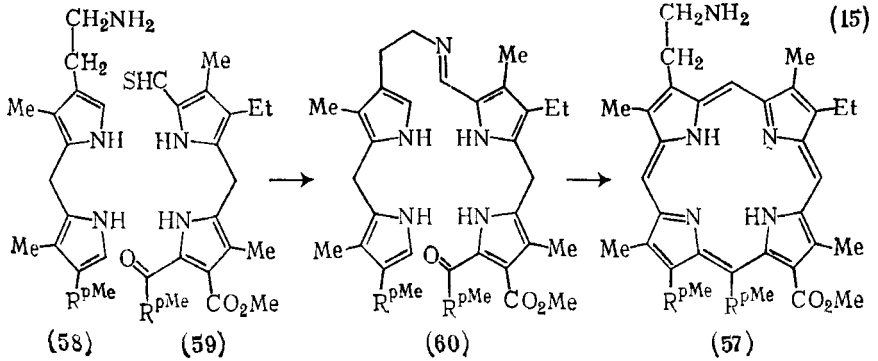


$R^a = CH_2CO_2H$, $R^{aMe} = CH_2CO_2Me$, $R^p = (CH_2)_2CO_2H$, $R^{pMe} = (CH_2)_2CO_2Me$



(**56**)

незамещенного дипиррилметана (**58**) и другого (**59**), несущего будущие 5- и 15-*мезо*-углеродные атомы. В принципе, здесь возможны два пути конденсации, однако неоднозначность устранена

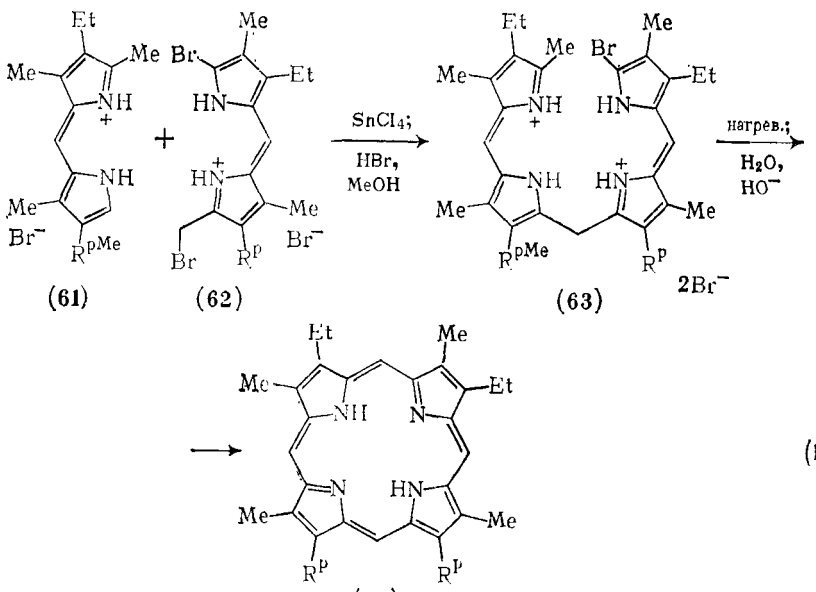


благодаря предварительному образованию азометина (60), в котором обе компоненты фиксированы в пространстве и обладают требуемой ориентацией.

### *(3) Из тетрапиррольных интермедиатов с открытой цепью*

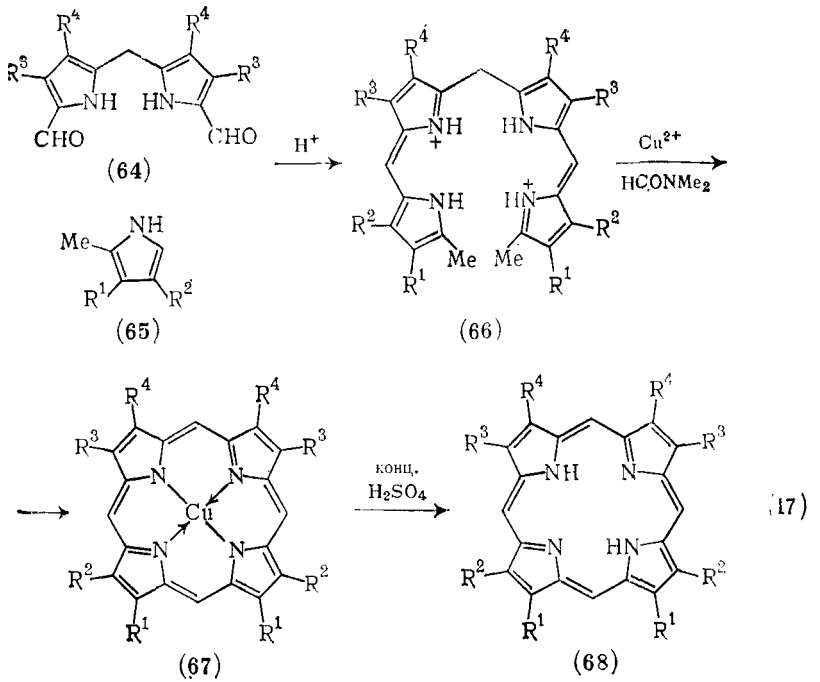
Современные синтезы порфиринов [18] базируются на той концепции, что если можно синтезировать тетрапиррольные интермедиаты с открытой цепью, обладающие правильной последовательностью заместителей, а затем провести их циклизацию в порфирины, сохранив распределение индивидуальных пиррольных колец, то будут сняты все прежние ограничения симметрии.

Джонсон и сотр. разработали очень успешную методику [27], которая в сущности представляет собой двухстадийную версию дипиррилметенового синтеза Фишера. Метод [27] показан на примере получения мезопорфирина-IX (26) {схема (16)}: дипиррилметен (61) алкилируют дипиррилметеном (62) в присутствии тетрахлорида олова и с высоким выходом получают *a,c*-биладиен (63), сначала в виде соли олова(IV). Нагревание в *о*-дихлорбензоле приводит (также с высоким выходом) к порфирину (26).



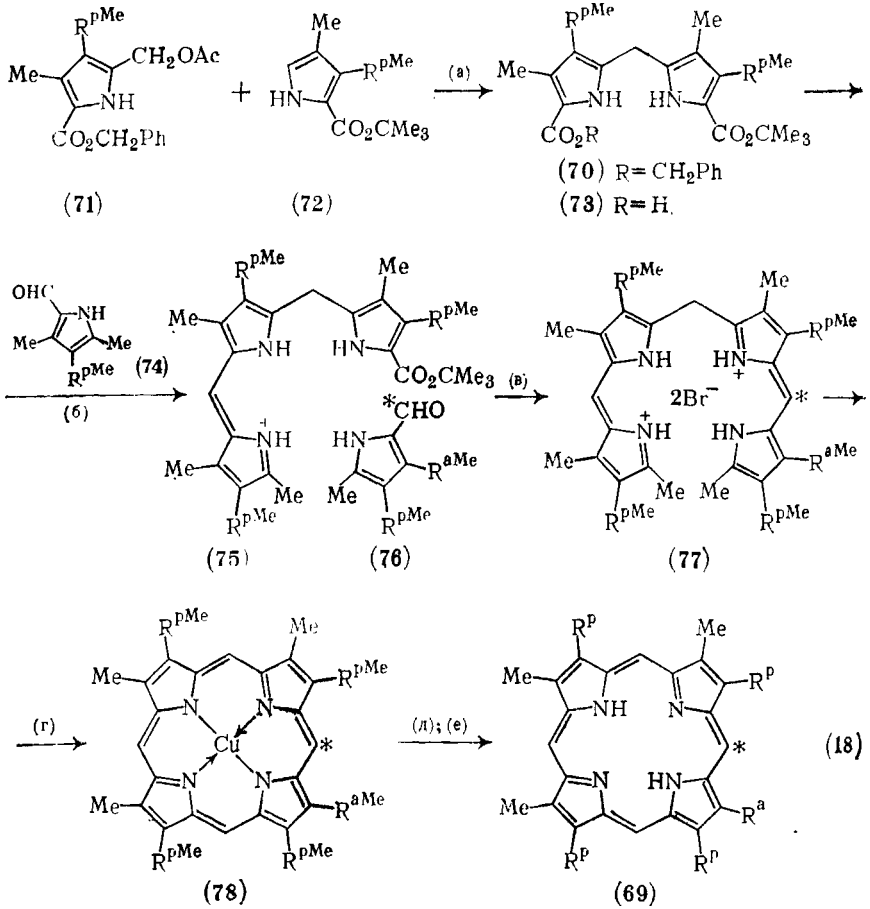

(61) (62) (63) (26) (16)

На схеме (17) представлен другой способ получения *a,c*-биладиенов [28] — обработка 5,5′-диформилдипиррилметана (64) 2 моль 2-незамещенного пиррола (65) дает *a,c*-биладиен (66). (Этот же биладиен можно получить конденсацией 5,5′-динезамещенного дипиррилметана с 2 моль соответствующего 2-формилпиррола.) Этот метод, конечно, неудобен тем, что соединение (66) должно иметь симметрично замещенные терминальные кольца, но более важным открытием здесь оказалась возможность циклизации 1,19-диметил-*a,c*-биладиенов (66) в Cu(II)-порфирины (67) путем короткого нагревания с солями меди в диметилформамиде. Выходы порфирина, который можно деметаллировать с образованием (68), часто бывают высокими. Эти общие усовершенствованные приемы построения полностью несимметричных 1,19-диметил-*a,c*-биладиенов были объединены в высоко эффективный и действительно многоступенчатый синтез [29]. Иллюстрацией его служит схема (18), где представлен синтез порфирина с пятью карбоксильными группами (69), порфириноген которого (см. гл. 30.2) является интермедиатом нормального метаболизма гема [30]. Так, выборочно защищенный и несимметрично замещенный дипиррилметан (70) синтезирован конденсацией пирролов (71) и (72) в уксусной кислоте, содержащей каталитическое количество гидрата *п*-толуолсульфокислоты [31]. После каталитического гидрогенолиза была получена дипиррилметанкарбоновая кислота (73), которую затем конденсировали при строгом соблюдении нужной кислотности с 2-формилпирролом (74) с образованием соли трипиррола (75), содержащего одну *трет*-бутильную эфирную группу. Последующая конденсация (75) с другим 2-формилпирролом (76) в трифторуксусной кислоте, содержащей бромоводородную кислоту, дает высокий выход




(64) (65) (66) (67) (68) (17)

дигидробромида *a,c*-биладиена (77). Циклизация под действием хлорида меди(II) в диметилформамиде приводит к порфирину меди (78), который деметаллируют 10 % трифторуксусной кислотой в концентрированной серной кислоте и затем омыляют в пентакарбоновую кислоту порфирина (69). Этим способом легко получить меченые соединения ($^{13}C$ или $^{14}C$), если синтез формилпиррола



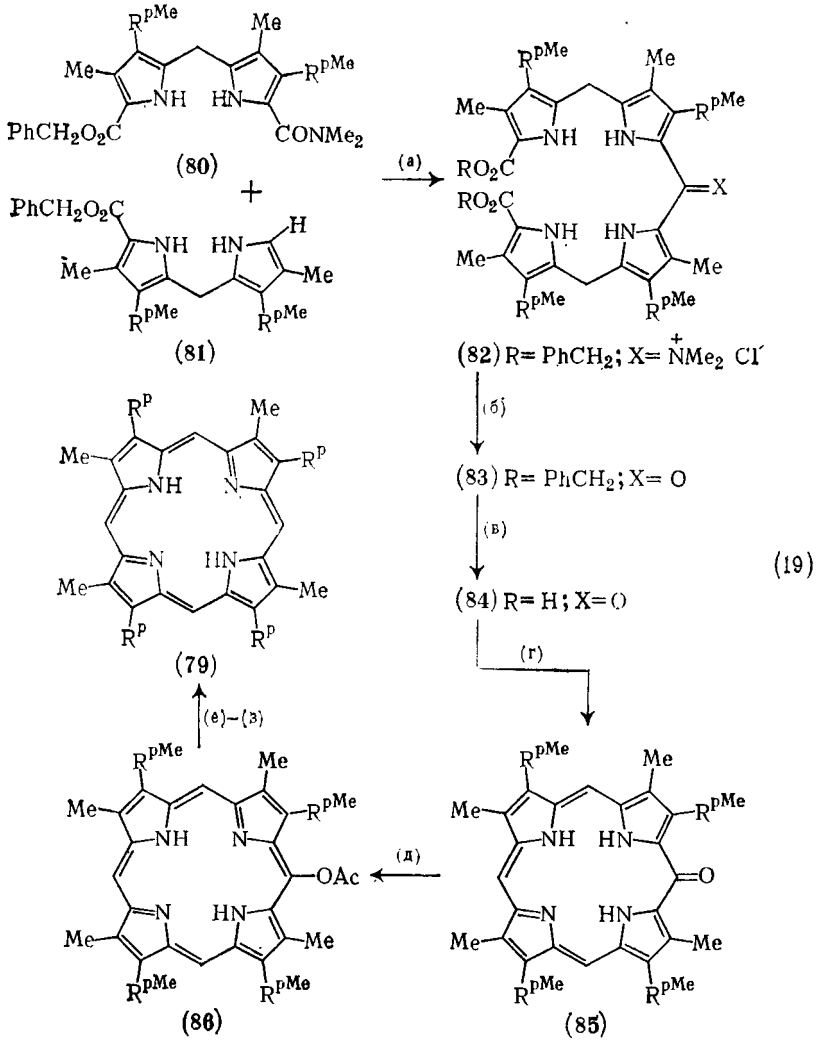
(а) AcOH, TosOH; (б) (74) + TosOH; (в) (76) + HBr, $CF_3CO_2H$; (г) $CuCl_2$, $HCONMe_2$; (д) $CF_3CO_2H$, $H_2SO_4$; (е) $H_2O$, $HO^-$

$R^a$ = $CH_2CO_2H$, $R^{aMe}$ = $CH_2CO_2Me$, $R^p$ = $(CH_2)_2CO_2H$, $R^{pMe}$ = $(CH_2)_2CO_2Me$

(76) по Вильсмейеру вести в меченом диметилформамиде (см. гл. 17.1).

*b*-Оксобиланы являлись интермедиатами в одном из наиболее ранних синтезов порфирина из тетрапирролов с открытой цепью





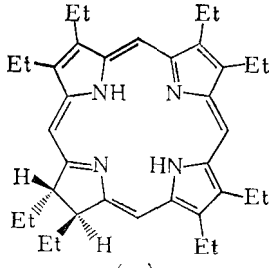
(а) $POCl_3$; (б) водн. $Na_2CO_3$; (в) $H_2$, Pd/C; (г) $HC(OMe)_3$, $CCl_3CO_2H$; (д) $Ac_2O$, пиридин; (е) $H_2$, Pd/C; (ж) 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинон; (з) $H_2O$, $HO^-$

[32], а первые макроциклические продукты, получаемые в этом синтезе {схема (19)},— оксофлорины — служат важными интермедиатами в процессе катаболизма гема (см. разд. 17.2.1.5). Этот метод иллюстрирован на примере синтеза копропорфирина-III (79), который также встречается в природе, но более известен тем, что его порфириноген является ключевым промежуточным продуктом в метаболизме гема и хлорофилла (см. гл. 30.2).

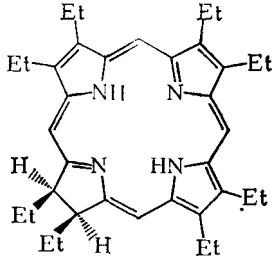
5-Диметилкарбамоилдипиррилметан (80) конденсируют по реакции типа Вильсмейера с 5-незамещенным дипиррилметаном (81); полученную соль имина тетрапиррола (82) гидролизуют в *b*-оксобилан (83), который дебензилируют каталитическим гидрированием и приходят к дикарбоновой кислоте (84). Циклизация смеси (84) и триметилортоформиата (в качестве одноуглеродной единицы) в присутствии трихлоруксусной кислоты дает после окисления воздухом оксофлорин (85). Для восстановления карбонильной группы оксофлорин обрабатывают уксусным ангидридом в пиридине; образовавшийся *мезо*-ацетоксипорфирин (86) каталитическим гидрированием превращают в порфириноген, который окисляют 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохиноном в *мезо*-незамещенный тетраметиловый эфир порфирина. Щелочной гидролиз эфира приводит к порфирину (79).

### *(4) Синтезы хлоринов*

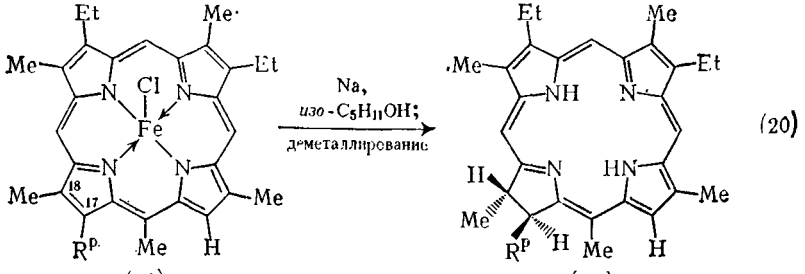
Прямой синтез хлоринов до сих пор не описан из-за легкости их окисления в порфирины, и поэтому хлорины обычно получают восстановлением порфиринов. Восстановление порфиринов железа(III) натрием в изоамиловом спирте дает с хорошим выходом *транс*-хлорины [33, 34], например октаэтилхлорин (87). *цис*-Хлорины [например, (88)], получают восстановлением диимидом [34]. Восстановление октаэтилпорфирина (30) дибораном дает смесь (88) и (87) в соотношении 5 : 1. Если исходить из симметрич-



(87)



(88)




(89) (90) (20)

$R^P = (CH_2)_2CO_2H$



ных порфиринов, то не имеет значения, какое именно кольцо восстанавливается, однако в более сложных случаях реакция приводит к смеси хлоринов. Фишер описал региоселективное восстановление γ-филлогемина-XV (89) в 17,18-дигидросоединение (90) {схема (20)}. В этом, по-видимому, специфичном случае место восстановления заранее определяют стерические факторы, так как наличие $sp^3$-гибридизованного углерода в положении 17 в (90) уменьшает пространственные затруднения в этой части молекулы.

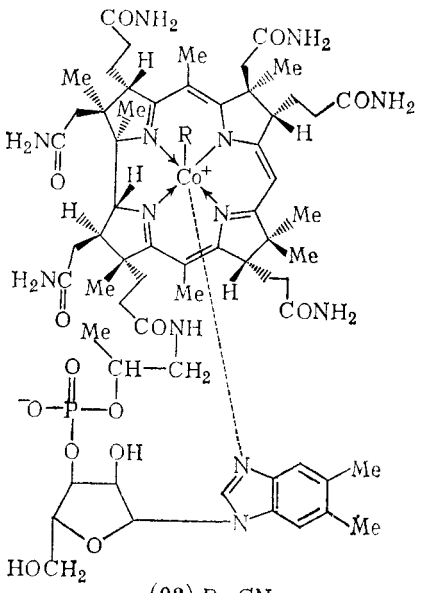
## 17.2.2. КОРРИНЫ

### 17.2.2.1. Строение и номенклатура

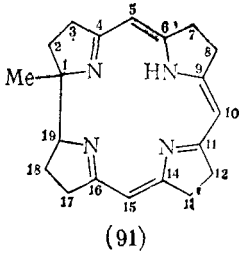
Корриновое кольцо с его системой нумерации представлено структурой (91). Ключевой природный продукт, содержащий корриновый скелет — витамин $B_{12}$ (92) является артефактом кофермента (93). В коферменте остаток 5′-дезоксиаденозина связан непосредственно с кобальтом связью кобальт-углерод; при выделении этот остаток замещается на цианидную группу, давая витамин $B_{12}$ (92), известный также под названием цианокобаламина [35—37]. Корриновый фрагмент представляет собой примечательный образец модифицированной порфириновой системы, в которой еще можно различить схему замещения «типа-III» (94) {ср. с уропорфириногеном-III (95), одним из его биосинтетических предшественников; см. гл. 30.2}.

Расшифровка структуры витамина $B_{12}$ является впечатляющим примером использования рентгеноструктурного анализа [38]. Система витамина $B_{12}$ интенсивно исследовалась химическими методами, но здесь мы коснемся этого лишь вкратце. Кислотный гидролиз витамина $B_{12}$ приводит к нуклеотиду (96) и *D*-1-аминопропанолу-2. Мягкий гидролиз дает этиокобаламин, в котором аминопропанол еще связан с макроциклом, а нуклеотид отщеплен. Щелочной гидролиз дает лактам (97). Обработка витамина $B_{12}$ сильными кислотами (такими как трифторуксусная кислота) дает второй ряд пигментов (наряду с нормальными продуктами кислотного гидролиза), и эти продукты слегка темнее [39] продуктов нормального ряда. Их называют «нео»-рядом, и они являются 13-эпимерами природных соединений [40]; рентгеноструктурным исследованием было подтверждено, что неовитамин $B_{12}$ представляет собой циано-13-эпикобаламин. Коррины, не содержащие кобальта, выделены из *Chromatium* и из *Streptomyces* [41].

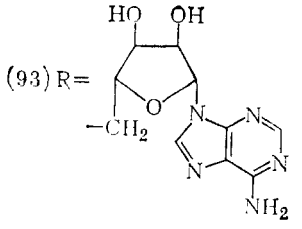
Известны также аналоги витамина $B_{12}$, в которых диметилбензимидазол замещен другими основаниями, например 2-метиладенином в факторе A, аденином в псевдовитамине $B_{12}$, 5-гидроксибензимидазолом в факторе III и 2-метилгипоксантином в факторе H. Эти аналоги найдены в грязевых остатках сточных вод и в пищеварительном тракте животных.



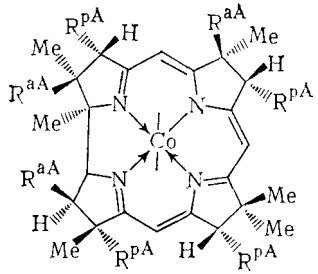
(92) R = CN



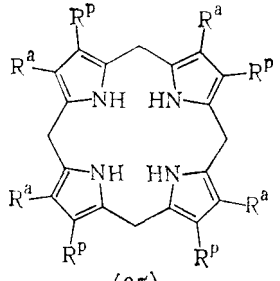
(91)



(93) R =

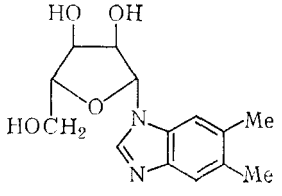


(94)

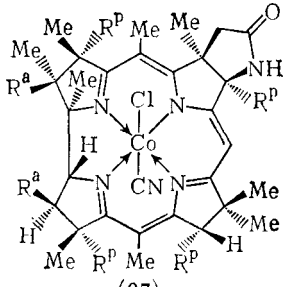


(95)

$R^a = CH_2CO_2H$, $R^{aA} = CH_2CONH_2$; $R^p = (CH_2)_2CO_2H$, $R^{pA} = (CH_2)_2CONH_2$



(96)



(97)

Недостаток витамина $B_{12}$ ведет к злокачественной анемии; сам витамин (или его фермент) участвует в многочисленных химических превращениях (см. разд. 24.3).

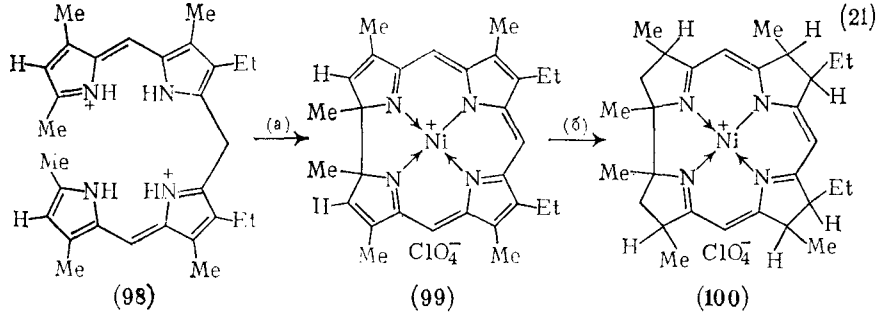
### 17.2.2.2. Химические превращения корринового ядра

В области химии корринового ядра проведено очень немного систематических исследований. Отчасти это является результатом расшифровки витамина рентгеноструктурным методом, из-за чего были прерваны традиционные работы по химическому расщеплению [38] (например, хлорофилла). В настоящее время предпринимается много попыток найти метод отрыва атома кобальта, прочно связанного с хромофором; следует надеяться, что в результате этих исследований мы больше узнаем о ядре этого важного соединения.

### 17.2.2.3. Методы получения *

*(1) Из пиррольных интермедиатов и солей*

Аэрация растворов солей 1,19-диметил-*a,c*-биладиена [например, (**98**)] в присутствии основания и никеля или кобальта дает соответствующие соли тетрадегидрокоррина [например, (**99**)] {схема (21)} [42]. Каталитическое гидрирование [43] приводит к



(21)

(98) (99) (100)

(а) пиперидин, $O_2$, $Ni^{2+}$; (б) $H_2$, Ni Ренея, 160 °C, 100 атм.

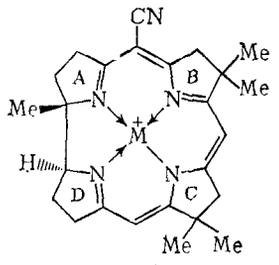
корринам никеля [например, (**100**)]; кристаллические никелевые(II) и кобальтовые(III) комплексы 1,19-диметилкоррина также получены путем более мягкого восстановления солей соответствующих комплексов тетрадегидрокоррина, лишенных периферических заместителей [44].

*(2) Из непиррольных предшественников*

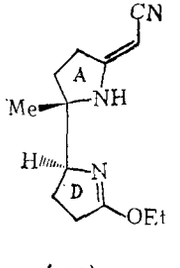
*а) Метод Эшенмозера* [**45**]. Целью ранней работы Эшенмозера был коррин строения (**101**), к которому выходили связыванием

* См. [18].

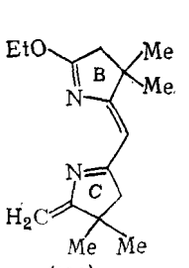
двух половин (**102**) и (**103**). Последовательный синтез этих структурных блоков показан на схемах (22) и (23). Так, реакция



(101)

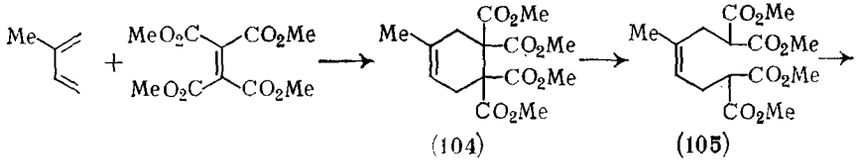


(102)

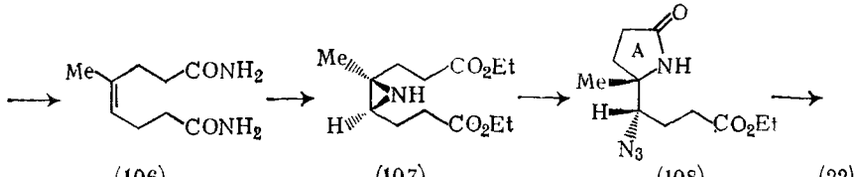


(103)

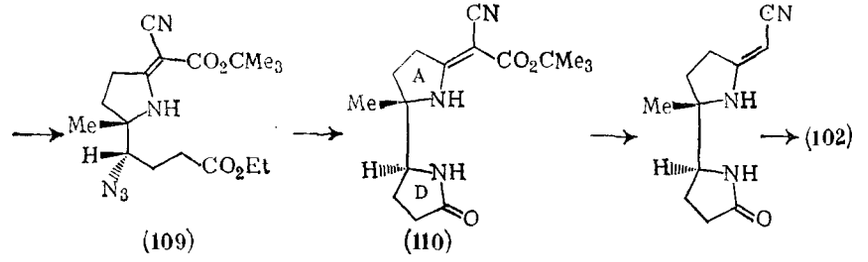
циклоприсоединения Дильса-Альдера между изопреном и тетраметиловым эфиром этилентетракарбоновой кислоты привела к тетраэфиру (**104**), который далее расщеплялся натрием в жидком аммиаке, давая (**105**). Последний превращали в диамид (**106**),



(104) (105)



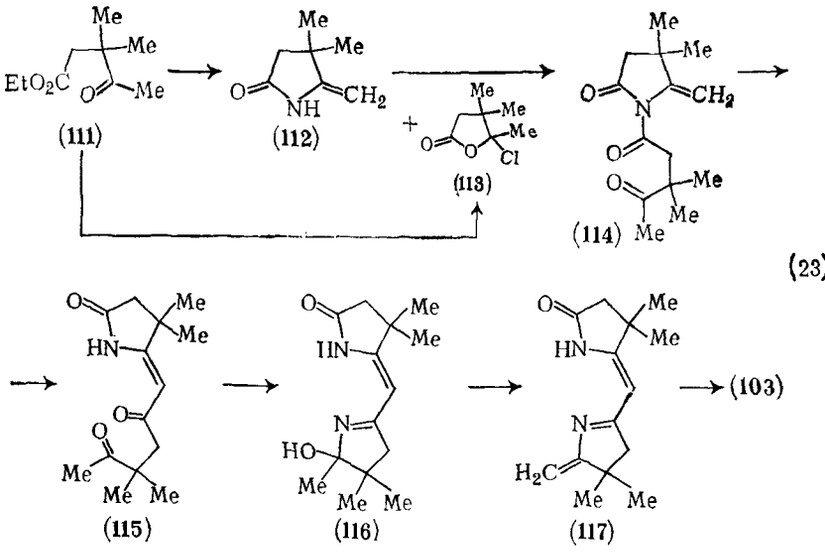
(106) (107) (108) (22)



(109) (110)

после чего вводили первый из двух атомов азота, получая азиридин (**107**). Второй атом азота вводили, раскрывая азиридиновое кольцо азидом; последующая циклизация приводила к пирролидону (**108**). Лактамную функцию активировали реактивом Меервейна (тетрафторборат триэтилоксония) и конденсировали с *трет*-бутилцианоацетатом. Полученный (**109**) гидрировали до дициклического лактама (**110**) и последний превращали в (**102**) (после





(111) (112) (113) (114) (23)



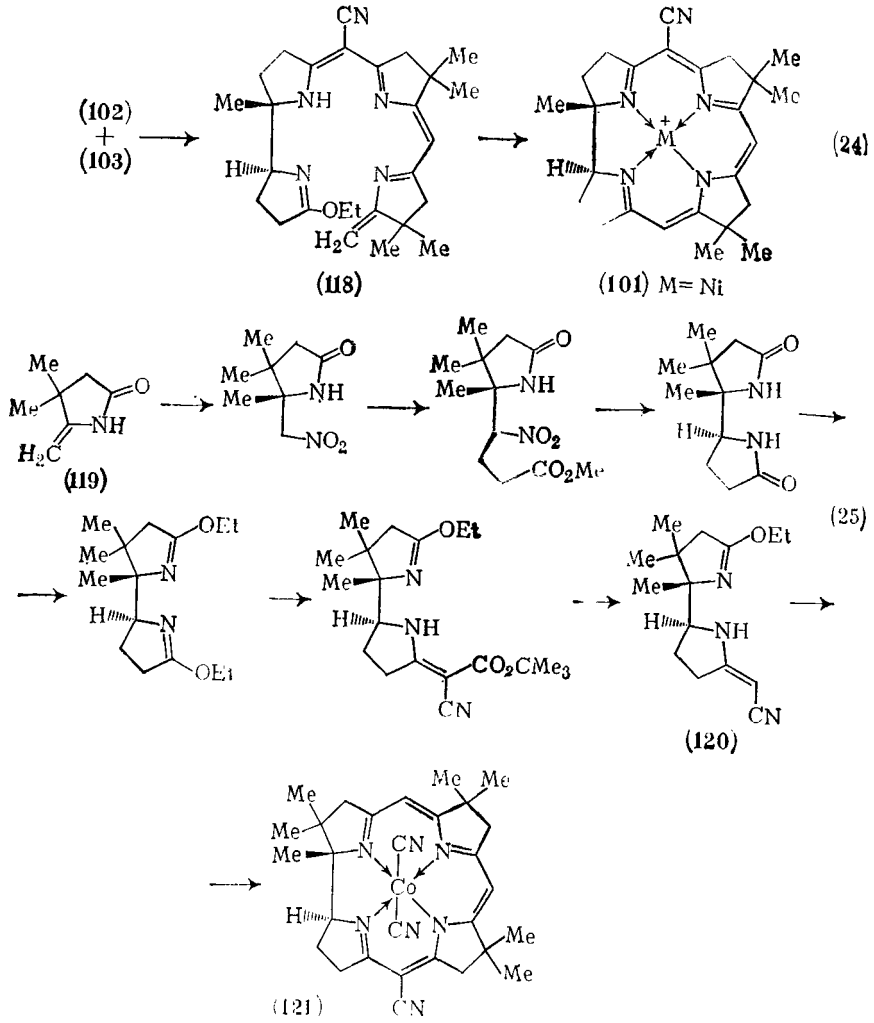
(115) (116) (117) (103)

активирования реактивом Меервейна), обрабатывая трифторуксусной кислотой {схема (22)}. Вторую половину будущей молекулы, полупродукт (**103**) синтезировали по схеме (23) из этилового эфира β,β-диметиллевулиновой кислоты (**111**), который обрабатывали горячим этанольным раствором аммиака, а затем подвергали пиролизу и получали (**112**). Обработка β,β-диметиллевулиновой кислоты тионилхлоридом приводила к бутиролактону (**113**), натриевая соль которого, реагируя с (**112**), давала (**114**). Фотохимическая миграция ацильной группы приводила к соединению (**115**), которое действием метанольного раствора аммиака превращали в (**116**); последнее дегидратировали в (**117**) и далее реактивом Меервейна переводили в (**103**).

*Сшивание двух половин* — (**102**) и (**103**) завершали, как показано на схеме (24). Натриевую соль (**102**) избирательно конденсировали с иминоэфиром (**103**), получая тетрациклическое соединение (**118**). Последнее хелатировали никелем(II) и далее обрабатывали бутоксидом с образованием перхлората коррина (**101**, M = Ni ). Такая же процедура использовалась при синтезе кобальтового комплекса.

Более современные работы цюрихской группы [46] представлены на схеме (25). В этом случае второй атом азота внедряли в енамид (**119**) в виде нитрогруппы; дальнейшие превращения приводили к дициклическому интермедиату (**120**), который далее конденсировали с (**103**) и получали дицианокорриновый комплекс (**121**) с Co(III).

В обоих рассмотренных методах синтеза корринового ядра ион металла используют в качестве заготовки, вокруг которой конденсируются две половинки. Метод синтеза не содержащих

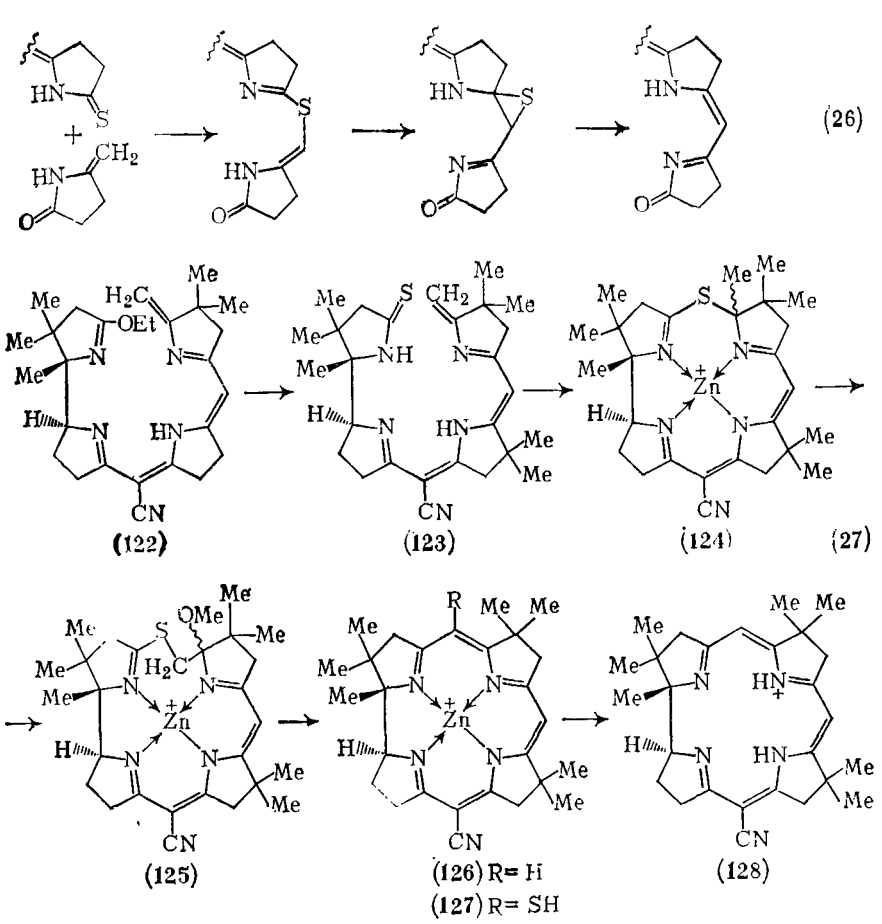


(24)

(25)

металла корринов основан на принципе «сульфидного сужения» {схема (26)} [47]. Натриевую соль прекоррина (122) превращают в тиолактам (123). Рыхлое комплексообразование с ионами цинка(II) дает (124), который после обработки пероксидом бензоила и кислотой превращался с расширением цикла в (125) {схема (27)}. Сужение цикла обработкой трифторуксусной кислотой в диметилформамиде приводит к корринам (126) и (127) с преобладанием последнего. Десульфирование (127) трифенилфосфином в присутствии кислоты дает (126); при последующем деметаллировании трифторуксусной кислотой образуется нужный не содержащий металла коррин (128), из которого получено большое число разнообразных комплексов с металлами.

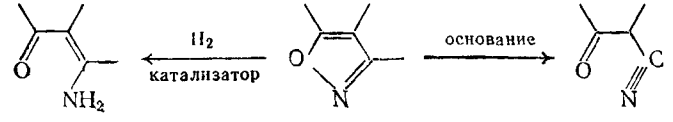




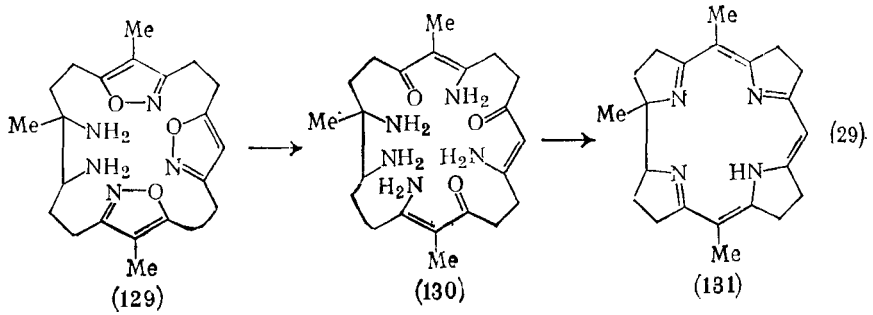
(26)

(27)

*(б) Изоксазольный метод.* В конце 1950-х годов Корнфорт и сотр. начали разработку метода синтеза витамина $B_{12}$, основанного на известных реакциях {схема (28)} восстановления изоксазолов в енаминокетоны или их щелочного расщепления с образованием β-кетонитрилов. Конечной целью исследования было получение макроцикла (129), который надлежало расщепить с образованием (130), а затем рециклизовать в (131) {схема (29)}. Независимо от группы Корнфорта, которая добилась в этом направлении значительного прогресса, изоксазольный метод разрабатывал Стивенс, и он успешно синтезировал ряд модельных соединений [48, 49]. Для получения изоксазолов здесь применяли

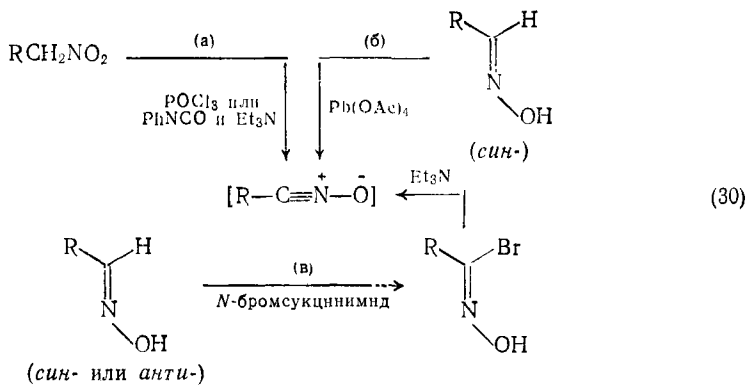


(28)



(129) (130) (131) (29)

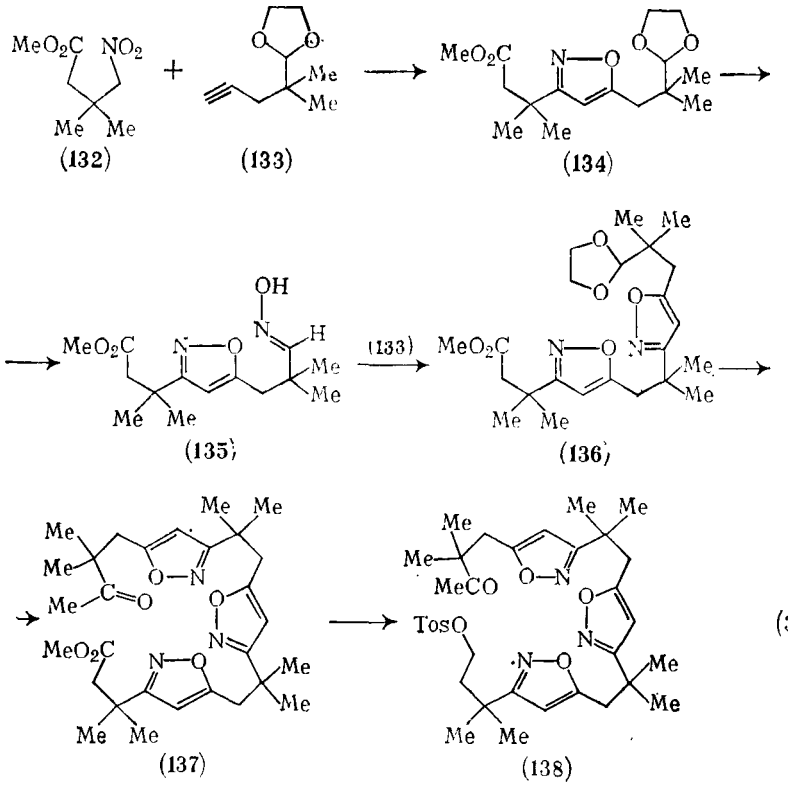
три способа {схема (30)}: (а) первичные нитросоединения дегидратировали фосфорилхлоридом или фенилизоцианатом; (б) *син*-альдоксимы дегидрировали тетраацетатом свинца; (в) *син*- или *анти*-альдоксимы дегидрировали *N*-бромсукцинимидом. На схеме (31) представлен три(изоксазольный) путь синтеза не содержащих металла корринов по Стивенсу. Неустойчивые нитрилоксиды генерированы *in situ* в присутствии подходящего ацетилена. Так, из смеси нитросоединения (**132**) и ацетилена (**133**) получали моно(изоксазол) (**134**); ацетальную защиту снимали кислотой и образовавшийся альдегид превращали в оксим (**134**). Дегидрирование и циклоприсоединение второй молекулы ацетилена (**133**) привело к бис(изоксазолу) (**136**). Повторение этой последователь-



(*син*- или *анти*-) (30)

ности реакций дало три(изоксазол) (**137**); общий выход 40 % воспроизводился при загрузках до 10 г {схема (31)}. После перевода кетона в кеталь, последующего восстановления эфира алюмогидридом лития и обработки тозилхлоридом получали тозилат (**138**) (общий выход до 90 %). Каталитическое гидрирование и циклизация в присутствии триэтиламина с последующим комплексованием перхлоратом никеля дало трициклический лиганд (**139**). Четвертый атом азота вводили, обрабатывая (**139**) ацетатом аммония в метаноле. Полученное соединение (**140**) деметаллировали при помощи цианида и снова комплексовали с цинком, переводя в (**141**). Дегидратация последнего приводила к (**142**),



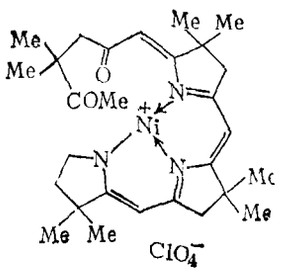


(132) (133) (134) (135) (136) (137) (138) (31)

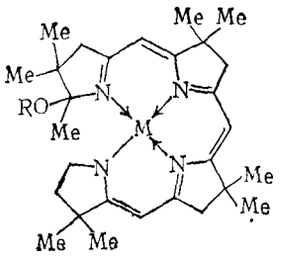
ключевому комплексу секо-коррина, который затем подвергали фотохимической циклизации по Эшенмозеру (дальняя ИК-область) с получением *транс*-коррина (**143**) {схема (32)}.

*(в) «Новый путь» получения корринов по Эшенмозеру* [50]. Этот метод получения корринов основан на превращении секокоррина в коррин по схеме разрешенной правилом Вудварда-Гофмана фотохимической циклоизомеризации {схема (33)}. Оказалось, что успех такой циклизации [50, 51] зависит в основном от природы центрального иона металла. При M = Li, MgCl, ZnCl или CdCl комплексы циклизуются в отсутствие кислорода почти с количественным выходом; при $M = Pd^+$ или $Pt^+$ комплексы циклизуются медленнее. При M = Co(III), Ni(II) или Cu(II) циклизация вообще не идет.

Синтетический подход к получению модельного корринового лиганда представлен на схеме (34). Исходный енамид (**144**) обрабатывали цианидом калия; лактам (**145**) превращали действием $P_2S_5$ в тиолактам (**146**), окисление которого пероксидом бензоила приводило к дисульфиду (**147**). Последний при реакции с енамидом (**144**) давал производное с тиомостиком (**148**). После обессеривания трифенилфосфином получали винилогичный амидин



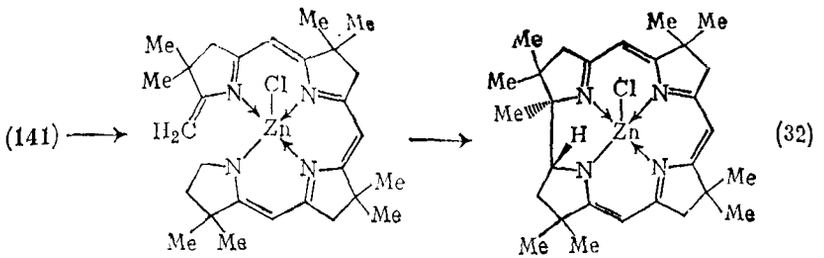
(139)



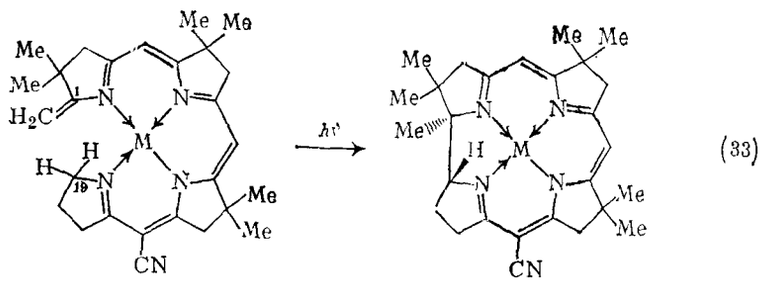
(R=H OAc)

**(140)** $M=Ni^{+}ClO_4^{-}$

**(141)** $M=Zn^{+}Cl^{-}$



(32)



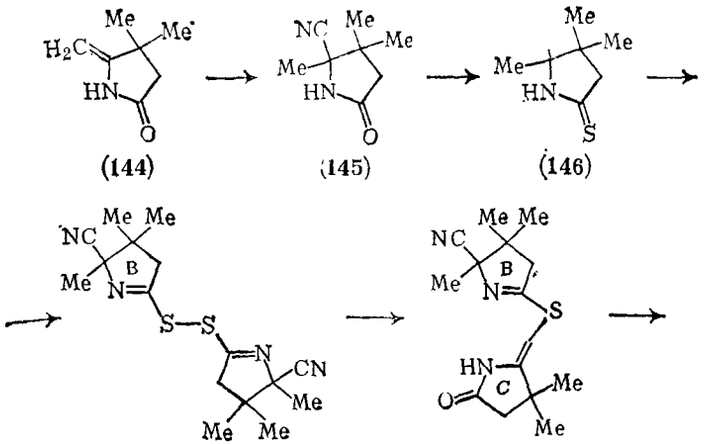
$M=Li, MgCl, ZnCl, CdCl, Pd^{+}, Pt^{+}$

(33)

**(149)**, который под действием бутоксида отщеплял HCN и превращался в экзоциклическое метиленовое соединение **(150)**. Повторение указанного ряда реакций приводило к трициклическому соединению **(151)**.

Серебряный комплекс **(151)** алкилировали реагентом Меервейна (при образовании комплекса серебра исключается *N*-алкилирование), а затем обрабатывали енамином **(152)**; полученный тетрациклический лиганд выделяли в виде никелевого комплекса **(153)**. После отщепления иона никеля (реакция с цианидом) образовывался свободный лиганд, из которого получали комплексы с другими металлами, необходимые для изучения фотоциклизации {см. схему (33)}.



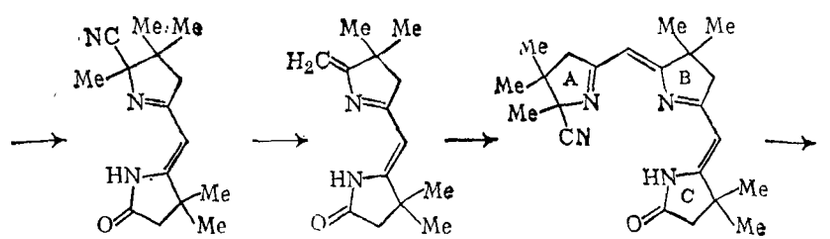


**(144)** **(145)** **(146)**

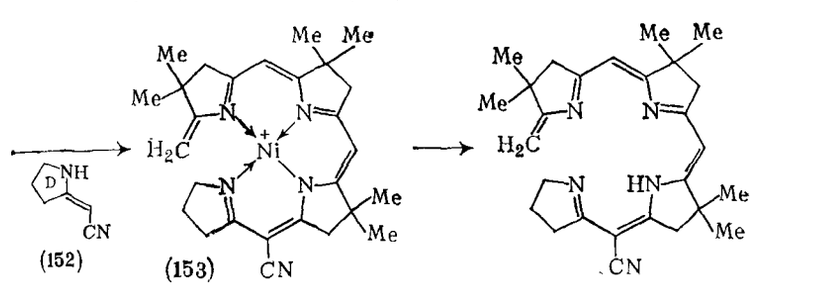


**(147)** **(148)**

(34)

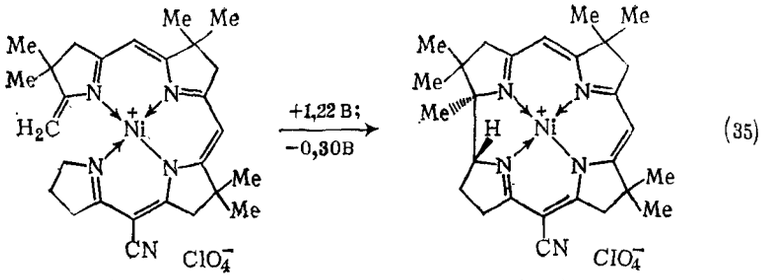


**(149)** **(150)** **(151)**



(152) (153)

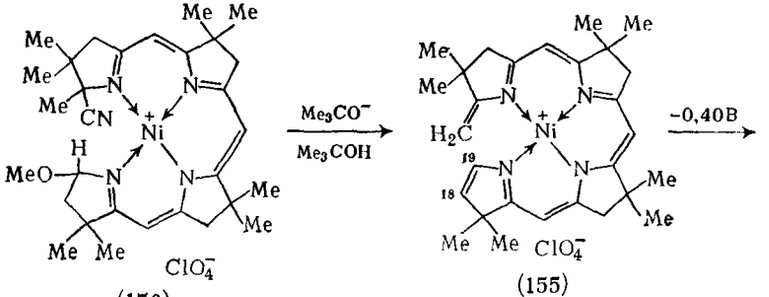
Недавно цюрихской группой показано [51] {схема (35)}, что для циклизации A/D-комплексов секо-корринов можно использовать электрохимический метод. При препаративном электрохимическом окислении в сухих растворителях (не циклизуемого фотохимически) секо-коррина никеля(II) потреблялся один электрон-эквивалент; последующее восстановление привело к смеси, из которой с выходом 18 % выделен корриновый комплекс **(154)** {схема (35)}. Эта методика распространена на электрохимическую циклизацию комплекса $\Delta^{18}$-дегидро-1,19-секо-коррина **(155)**, полученного [51] из метоксисоединения **(156)** обработкой



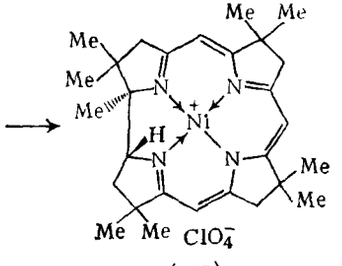

(35)

(153) (154)

бутоксидом {схема (36)}. При электрохимическом восстановлении в присутствии кислоты расходуется ≈2 электрон-эквивалента, и с выходом 50 % гладко получается корриновый комплекс (157).



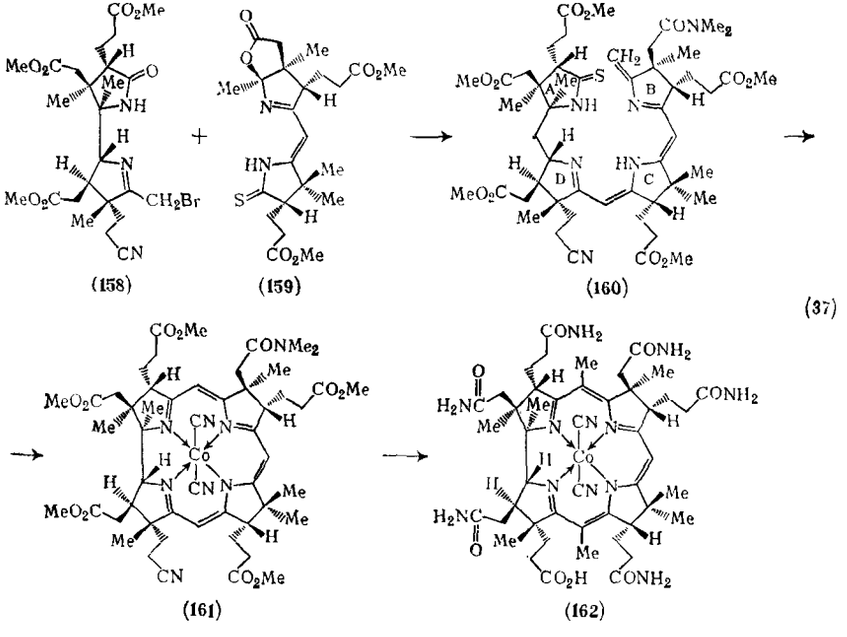

(156) (155)



(157)

(36)

(*г*) *Полный синтез витамина* $B_{12}$. Подход Вудварда-Эшенмозера. В отведенных здесь рамках невозможно сколько-нибудь подробно обсудить это выдающееся событие в органической химии (см. [18, 50, 52]). Можно лишь коротко сказать, что по неподражаемо задуманному плану, исходя из доступных любой лаборатории синтетических блоков, были получены компоненты A-D (158) и B-C (159). Эти фрагменты объединялись в молекулу A-D-C-B (160) {схема (37)}, а затем циклизовались с образованием коррина (161). Дальнейшие превращения, включая «метилирование» в положения 5 и 15 привели к кобириновой кислоте (162), которая в конце концов была превращена в витамин $B_{12}$ (92). Нельзя не вспомнить, что при разработке одного из менее удачных и под конец оставленных вариантов синтеза (158) было сделано важнейшее наблюдение, которое привело к созданию правила Вудварда-Гофмана относительно орбитальной симметрии. Более того, замечательная фотохимическая циклизация (формально классифицируется, как антараповерхностный сигматропный 1,16-сдвиг водорода и антараповерхностная электроциклическая 1,15-π,σ-изомеризация), разрешенная с точки зрения этих правил, привела к альтернативному методу синтеза $B_{12}$, описанному ниже.



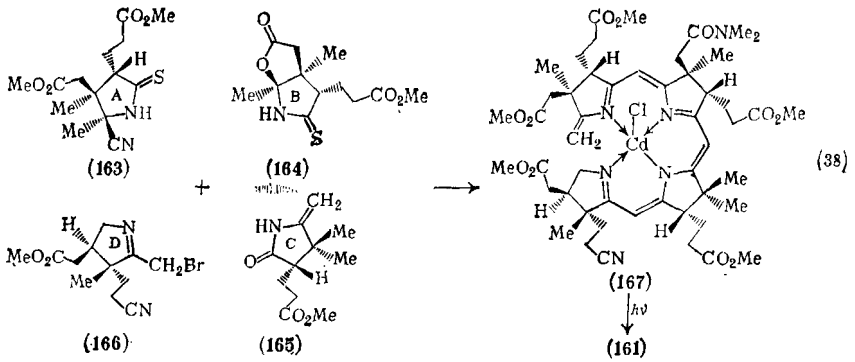
(158) (159) (160)

(37)

(161) (162)

(*д*) *Фотохимический подход Эшенмозера* [50, 51]. Методы синтеза модельных корринов, в частности способ серного сужения, использовали в дальнейшем для построения секо-коррина кадмия (167) из четырех блоков (163) — (166) {схема (38)}. В результате гладко проходившей фотоциклизации (167) был получен (161), который далее был превращен в кобириновую кислоту (162) по схеме (37). Многие перспективные синтезы, основанные на широких исследованиях модельных систем, не достигли еще такой степени зрелости, чтобы можно было непосредственно применить сделанные открытия для получения целевых структур. К чести сотрудников цюрихской группы следует сказать, что именно в их модельных исследованиях была открыта, охарактеризована и разработана новая область химии такого общего охвата, что эти новые данные были сразу же использованы для

достижения главной цели — однозначного полного синтеза витамина $B_{12}$.




## 17.2.3. ФТАЛОЦИАНИНЫ (ТЕТРАБЕНЗОТЕТРААЗАПОРФИНЫ) [53]

### 17.2.3.1. Строение и номенклатура

Фталоцианины — это тетра-азапорфины; нумерация системы показана в (**168**). Рентгеноструктурные исследования [54] показали, что фталоцианин и его комплексы с металлами являются плоскими тетрадентатными молекулами (ср. порфирины).

### 17.2.3.2. Реакции

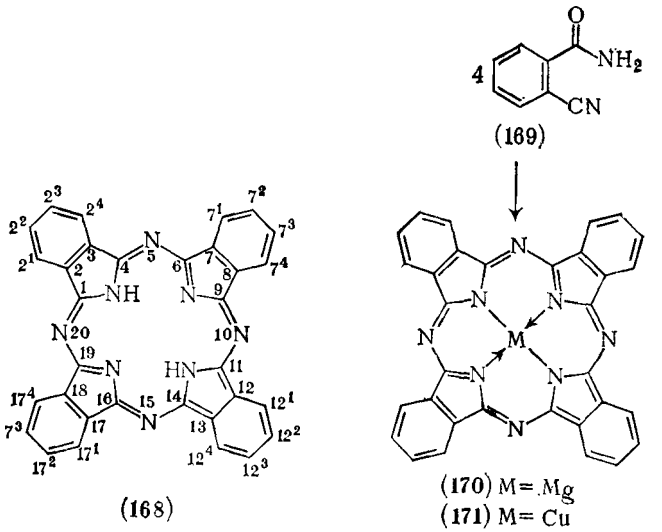
Как и в случае порфиринов, две центральные группы фталоцианина способны к замещению протона, а ионы металла легко внедряются в молекулу, так что в настоящее время известно до 40 металлических производных этих соединений [55]. Самым важным из металлических комплексов, благодаря использованию в качестве пигмента в производстве красителей, является фталоцианин меди(II). Его можно галогенировать, переводя в пигменты со слегка различающимися оттенками, содержащие 15 или 16 атомов галогена (в бензольных кольцах). Действием дихлордиметилового эфира в серной кислоте можно ввести до восьми хлорметильных групп и после дальнейшей модификации эти пигменты можно использовать для окраски волокон. Фталоцианин меди сульфируется и хлорсульфируется, давая продукты, широко используемые в производстве красителей.

Поскольку азотная кислота может разрушить ядро, нитрофталоцианины получают непосредственно из производных нитрофталевой кислоты. Нитрофталоцианины восстанавливают в аминофталоцианины, которые можно диазотировать и сочетать подобно другим красителям.



### 17.2.3.3. Методы получения

В процессе производства фталимида из фталевого ангидрида и аммиака в реакционном сосуде была обнаружена примесь синего цвета, которая оказалась фталоцианином железа (железо в виде загрязнения присутствовало в реакционном сосуде) [56]. Когда строение нового макроцикла и способ его образования достаточно выяснились, были найдены и более прямые методы его синтеза. Так, нагревание 2-цианобензамида (**169**) с магнием приводило к магниевому комплексу (**170**); последний деметаллировался с образованием свободного фталоцианина (**168**). Не содержащее металла соединение можно получить также и прямым синтезом, если вести реакцию в присутствии сурьмы, а не маг-




ния. Фталоцианин меди (**171**) получен реакцией фталонитрила с хлоридом меди; этот метод пригоден и для получения многих других металлических комплексов, например дилитиевых и динатриевых солей, которые образуются в присутствии соответствующих оксидов металлов.

*Литература*


1. *H. Fischer and H. Orth*, «Die Chemie des Pyrrols», Akademische Verlag. Leipzig, vols. II(i) and II(ii), 1937 and 1940.
2. «Porphyrins and Metalloporphyrins», ed. K. M. Smith, Elsevier, Amsterdam, 1975.
3. *R. Lemberg and J. Barrett*, «Cytochromes», Academic Press, London, 1973.
4. *G. Dean*, «The Porphyrias», Pitman Medical Press, London, 1963.
5. *J. L. Hoard*, in «Porphyrins and Metalloporphyrins», ed. K. M. Smith, Elsevier, Amsterdam, 1975, p. 317.
6. *J. N. Phillips*, Rev. Pure Appl. Chem., 1960, **10**, 35.

7. *M. S. Stoll, G. H. Elder, D. E. Games, P. O'Hanlon, D. S. Millington, and A. H. Jackson*, Biochem. J. 1973, **131**, 429; *A. R Battersby, E. Hunt, E. MsDonald, J. B. Paine III, and J. Saunders*, J. C. S. Perkin I, 1976, 1008.
8. *J. S. Morrow and F. R. N. Gurd*, CRC Crit. Rev. Biochem., 1975, **3**, 221.
9. *K. M. Smith*, in «Porphyrins and Metalloporphyrins», ed. K. M. Smith, Elsevier, Amsterdam, 1975, p. 381.
10. *J. E. Falk* «Porphyrins and Metalloporphyrins», Elsevier, Amsterdam, 1964.
11. *H. H. Inhoffen, J. W. Buchler, and P. Jäger*, Forschr. Chem. org. Naturstoffe, 1968, **26**, 284.
12. *J. Subramanian*, in «Porphyrins and Metalloporphyrins», ed. K. M. Smith, Elsevier, Amsterdam, 1975, p. 555.
13. *J.-H. Fuhrhop, K. M. Kadish, and D. G. Davis*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 5140.
14. *M. Zerner and M. Gouterman*, Theor. Chim. Acta, 1966, **4**, 44.
15. *R. A. Chapman, M. W. Roomi, T. C. Morton, P. T. Krajcarski, and S. F. MacDonald*, Canad. J. Chem., 1971, **49**, 3544.
16. *F. R. Hopf and D. G. Whitlen*, in «Porphyrins and Metalloporphyrins» ed. K. M. Smith, Elsevier, Amsterdam, 1975, p. 667.
17. *A. H. Jackson and G. R. Dearden*, Ann. New York Acad. Sci., 1973, **206**, 151.
18. *A. H. Jackson and K. M Smith*, in «Total Synthesis of Natural Products», ed. J. W. ApSimon, Wiley, New York, 1973, vol. 1, p. 143.
19. *A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, and L. Korsakoff*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 476.
20. *G. H. Barnett, M. F. Hudson, and K. M. Smith*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1401.
21. *D. Dolphin*, J. Heterocyclic Chem., 1970, 7, 275.
22. *H. W. Whitlock and R. Hanauer*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 2169; *U. Eisner, A. Lichtarowicz, and R. P. Linstead*, J. Chem. Soc., 1957, 733.
23. *H. H. Inhoffen, J.-H. Fuhrhop, H. Voigt, and H. Brockmann, Jr.*, Annalen, 1966, **695**, 133; *W. Siedel and F. Winkler*, ibid., 1943, **554**, 162.
24. *H. Fischer and K. Zeile*, Annalen, 1929, **468**, 98.
25. *G. P. Arsenault, E. Bullock, and S. F. MacDonald*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 4384.
26. *R. B. Woodward*, Angew. Chem., 1960, **72**, 651; Pure Appl Chem., 1961, **2**, 383.
27. *R. L. N. Harris, A. W. Johnson, and I. T. Kay*, J. Chem. Soc. (C), 1966, 22.
28. *A. W. Johnson and I. T. Kay*, J. Chem. Soc., 1961, 2418.
29. *J. A. P. Baptista de Almeida, G. W. Kenner, J. Rimmer, and K. M. Smith*, Tetrahedron, 1976, **32**, 1793.
30. *A. H. Jackson, H. A. Sancovich, A. M. Ferramola, N. Evans, D. E. Games, S. A. Matlin, G. H. Elder, and S. G. Smith*, Phil. Trans. Roy. Soc. Ser. B., 1976, **273**, 191.
31. *J. A. S. Cavaleiro, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, G. W. Kenner, and K. M. Smith*, J. C. S. Perkin I, 1973, 2471.
32. *A. H. Jackson, G. W. Kenner, G. McGillivray, and K. M Smith*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 294.
33. *H. Fischer, K. Platz, J. H. Helberger, and H. Niemer*, Annalen, 1930, **479**, 41.
34. *H. Whitlock, R. Hanauer, M. Y. Oester, and B. K. Bower*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 7485.
35. *R. Bonnett*, Chem. Rev., 1963, **63**, 573.
36. *S. F. Dyke*, in «The Chemistry of the Vitamins», in «The Chemistry» of Natural Products», vol. VI, Interscience, New York, 1965, p. 107.
37. *T. C. Stadtman*, Science, 1971, **171**, 859.
38. *D. Crowfoot-Hodgkin, J. Kamper, J. Lindsey, M. McKay, J. Pickworth, J. H. Robertson, C. B. Shoemaker, J. G. White, R. J. Prosen, and K. N. Trueblood*, Proc. Roy. Soc. Ser. A., 1957, **242**, 288.
39. *W. Friedrich and K. Bernauer*, Z. Naturforsch., 1954, **9B**, 685.
40. R. Bonnett, J. M. Godfrey, and V. B. Math, J. Chem. Soc. (C), 1971, 3736.
41. *J. I. Toohey*, Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1965, **54**, 934; *K. Sato, S. Shimzu, and S. Fukui*, Biochem. Biophys. Res. Comm., 1970, **39**, 170.



42. *D. Dolphin, R. L. N. Harris, J. Huppatz, A. W. Johnson, and I. T. Kay*, J. Chem. Soc. (C), 1966, 30; *R. Grigg, A. W. Johnson, R. Kenyon, V. B. Math, and K. Richardson*, ibid., 1969, 176.
43. *I. D. Dicker, R. Grigg, A. W. Johnson, H. Pinnock, and P. van den Broek*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 536.
44. *A. W. Johnson and W. R. Overend*, J. C. S. Perkin I, 1972, 2681.
45. *E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Gschwend, E. F. Meyer, M. Pesaro, and R. Scheffold*, Angew. Chem., 1964, **76**, 393.
46. *I. Felner, A. Fischli, A. Wick, M. Pesaro, D. Bormann, E. L. Winnacker, and A. Eschenmoser*, Angew. Chem, 1967, **79**, 863.
47. *A. Fischli and A. Eschenmoser*, Angew. Chem., 1967, **79**, 865.
48. *R. V. Stevens, C. G. Christensen, R. M. Cory, and E. Thorsett*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 5940.
49. *R. V. Stevens*, Tetrahedron, 1976, **32**, 1599.
50. *A. Eschenmoser*, Quart. Rev., 1970, **24**, 366.
51. *A. Eschenmoser*, Chem. Rev., 1976, **5**, 377.
52. *R. B. Woodward*, Pure Appl. Chem., 1968, **17**, 519; 1971, **25**, 283; 1973, **33**, 145; A. Eschenmoser, 23rd IUPAC Congress, Bonston, Pure Appl. Chem. Suppl., 1971, **2**, 69; Naturwiss., 1974, **61**, 513.
53. *F. H. Moser and A. L. Thomas*, «Phthalocyanine Compounds», Reinhold, New York, 1963.
54. *J. M. Robertson*, J. Chem. Soc., 1935, 615; 1936, 1195.
55. *A. B. P. Lever*, Adv. Inorg. Chem. Radiochem., 1965, **7**, 28.
56. *R. P. Linstead*, J Chem. Soc., 1934, 1016; *G. T. Byrne, R. P. Linstead, and A. R. Lowe*, ibid., 1934, 1017; *R. P. Linstead and A. R. Lowe*, ibid., 1934, 1022.

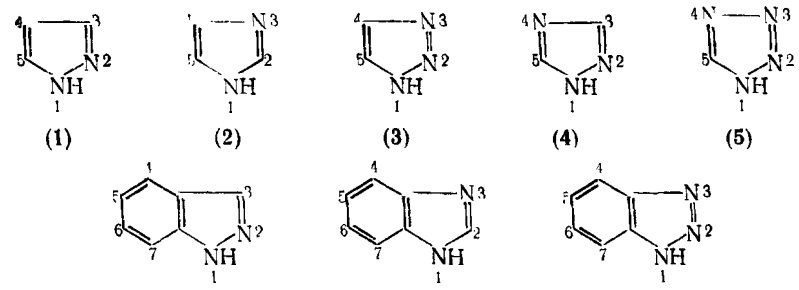
## 17.3. ДИАЗОЛЫ, ТРИАЗОЛЫ, ТЕТРАЗОЛЫ И ИХ БЕНЗОАНАЛОГИ

*М. Р. Гримметт (University of Otago)*

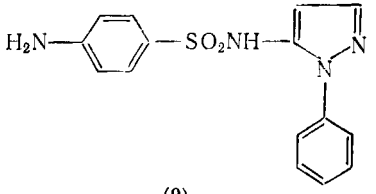
### 17.3.1. ВВЕДЕНИЕ

Эти соединения можно формально считать производными пиррола (или индола), в котором один или несколько аннулярных атомов углерода замещены атомами азота. Родоначальными представителями данного класса соединений являются пиразол (**1**), имидазол (**2**), 1,2,3-триазол (**3**), 1,2,4-триазол (**4**), тетразол (**5**), индазол (**6**), бензимидазол (**7**) и бензотриазол (**8**).

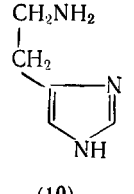
Интерес ко многим соединениям данного класса объясняется их применением в промышленности и сельском хозяйстве, а



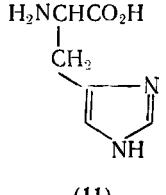
также биологической и аналитической важностью. Производные пиразола традиционно привлекают внимание в качестве лекарственных средств, красителей и анестетиков. Восстановленные пиразолы (пиразолины) используют в последнее время как химические отбеливатели, люминесцирующие и флуоресцирующие вещества и в производстве кинопленки. Пиразолы добавляют также в топливо в качестве антиоксидантов, но главное поле их применения лежит в области медицины и сельского хозяйства, где эти производные обнаружили самую разнообразную активность — бактериостатичную, бактерицидную, инсектицидную, фунгицидную, седативную, противоопухолевую, психофармакологическую. Как пример пиразолсодержащего сульфамида можно назвать препарат орисул (**9**). Кольцо имидазола содержится во многих природных соединениях, например, в гистамине (**10**), гистидине (**11**), аллантоине (**12**) и пилокарпине (**13**). С гистамином, продуктом декарбоксилирования жизненно важной аминокислоты гистидина, связано развитие аллергий, и поэтому он вызывает большой интерес как противоаллергическое лекарственное средство. Аллантоин представляет собой конечный продукт азотного метаболизма некоторых животных; пилокарпин является алкалоидом имидазольного ряда. Большое количество нитроимидазолов применяют в качестве бактериостатиков. Ядро бензимидазола содержится в витамине $B_{12}$.



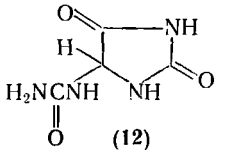
(**9**)



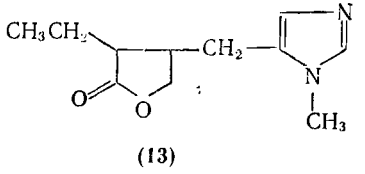
(**10**)



(**11**)



(**12**)



(**13**)

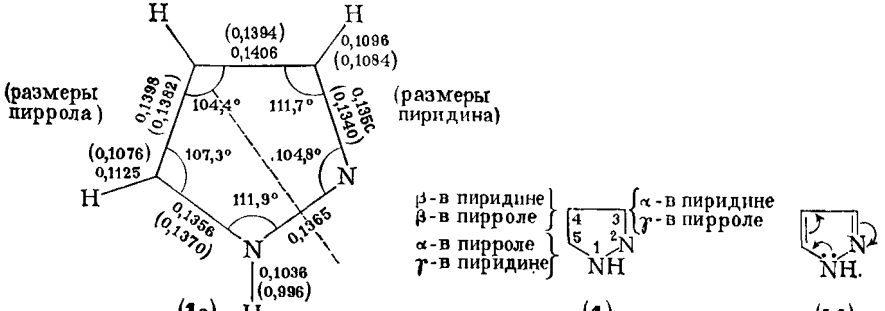
В последние годы обнаружились ценные свойства 1,2,3-триазолов в качестве фотостабилизаторов и оптических отбеливателей. Интересны 1,2,3-триазолы и как предшественники азапуринов, потенциальных карциностатических средств. 1,2,4-Триазолы используются в качестве гербицидов, пластификаторов, связывающих компонентов и в фотопромышленности. Соли тетразолия являются антибактериальными агентами; при ферментативном восстановлении они превращаются в формазаны, которые окрашивают ядра бактериальных клеток. Пентаметилентетразол (метразол) служит мощным стимулятором центральной нервной системы, и его применяют как противоядие при передозировке барбитуратов. Многие неустойчивые тетразолы и их металлические соли используются в качестве взрывчатых веществ и детонаторов.

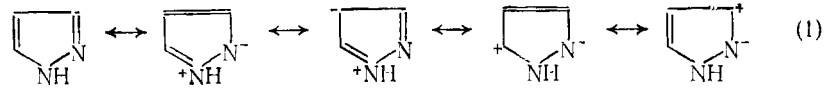
Желающие ознакомиться с этим разделом более глубоко могут обратиться к цитируемым здесь обзорам и монографиям. Ссылки на литературу до 1966 г. приведены в работе Катрицкого и Уидса [1], более современная литература представлена в [2—7].

### 17.3.2. СТРОЕНИЕ И НОМЕНКЛАТУРА

Кнорр первым описал и правильно определил пиразолы еще в 1883 г.; он же дал название, которое отразило их родство с пирролом. По систематической номенклатуре пиразолы следует называть 1,2-диазолами. Параметры плоской молекулы (длина в нм) представлены в формуле (**1а**), где длина связей в кольце пиразола сопоставлена также с соответствующими значениями для пиррола и пиридина [2] (цифры в скобках). Близкое сходство с обеими молекулами очевидно, и в пределах экспериментальной ошибки характеристики связей C—N и C—C совпадают. С аннулярным расположением двух атомов азота и примыкающего к гетероциклу бензольного кольца связаны некоторые особенности свойств пиразола и индазола, которые в своих химических превращениях заметно отличаются от имидазола и бензимидазола.

Пиразол проявляет ароматический характер; по свойствам он напоминает как пиридин, так и пиррол. Действительно, в молекуле пиразола пиррол и пиридин как бы «перекрываются» таким образом, что иногда можно предсказать реакционную способность отдельных положений молекулы. Положение 4, например, должно быть наиболее чувствительно к электрофильной атаке. Строение пиразола лучше всего передается мезомерной структурой (**14**) или набором резонансных формул, представленных на схеме (1).

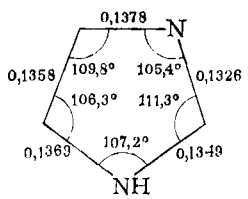


(1)

В N-незамещенном пиразоле положения 3 и 5 эквивалентны вследствие таутомерного перехода (см. разд. 17.3.5), и в дальнейшем 3- и 5-изомерные соединения будут называться 3-замещенными. Исключение сделано только в тексте, где рассматриваются таутомерные превращения пиразолов.

Имидазол, который прежде называли глиоксалином, или иминазолом, по систематической номенклатуре называют 1,3-диазолом. Согласно рентгеноструктурным данным, молекула имидазола плоская, параметры (в нм) представлены в формуле (2а) [8]. Как и пиразол, молекула имидазола ароматична, так как обладает шестью π-электронами — по одному от каждого углерода, одним от «пиридинового» и двумя от «пиррольного» атомов азота. Таким образом, «у пиридинового» азота остается неподеленная электронная пара, с чем и связаны его основные и нуклеофильные свойства. Сходная ситуация существует и в бензимидазоле, где можно предположить два перекрывающихся секстета. Об ароматичности этих соединений можно судить по виду их спектров ПМР, где все сигналы протонов расположены в области слабых полей.

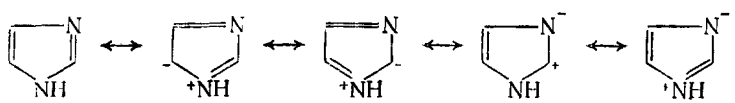



(2а)

(15)

Классическая структура имидазола (2) не дает поэтому представления ни о размерах молекулы, ни о ее реакционной способности или физических свойствах; представить это кольцо можно только мезомерной структурой (15) или набором резонансных формул схема (2). Определенно, «ионные» структуры здесь более важны, чем для бензола, однако несмотря на значительную поляризацию кольца имидазола (по данным измерения дипольного момента), степень ее недостаточна для стабилизации ионной структуры. Как отмечается в разд. 17.3.3, эти данные по дипольному моменту имидазола не однозначны в силу самоассоциации в некоторых растворителях.

Попытки применения к имидазолу квантово-механических расчетов привели к противоречивым данным по π-электронной плотности. Теоретический расчет по методу МО дал более удовлетворительную картину для дипольных моментов, некоторых спектральных свойств и значений $pK_a$ [2, 4, 6].

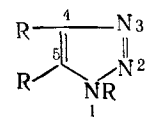



(2)

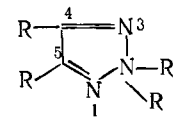


Триазольные кольца, как и в случае имидазола или пиразола, представляют собой планарную 6π-электронную ароматическую систему с некоторыми искажениями из-за присутствия аннулярных атомов азота. Двум возможным комбинациям трех атомов азота и двух углеродных атомов соответствуют 1,2,3- (3) и 1,2,4-триазолы (4). 1,2,3-Изомер прежде называли *цис-* (или вицинальным) триазолом, а 1,2,4-триазол — *сим-* (или симметричным) триазолом.

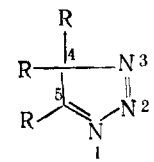
Три возможных класса 1,2,3-триазолов называют 1*H*-1,2,3-триазолы (16), 2*H*-1,2,3-триазолы (17) и 4*H*-1,2,3-триазолы (18). Незамещенные по азоту триазолы можно относить к 1*H*- или 2*H*-ряду в зависимости от предпочтительного таутомера. В Chemical Abstracts эти соединения все еще называют *виц*-триазолами. Структуры (16) и (17) полностью ароматические системы, производные (18) неароматичны и встречаются реже. Название «озотриазол» относят к производным 2*H*-1,2,3-триазола, особенно




(16)



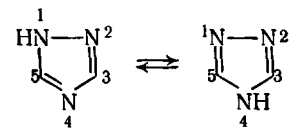

(17)




(18)

к тем, что получены из озазонов. Номенклатура бензотриазолов для 1*H*- и 2*H*-изомеров представлена ниже.

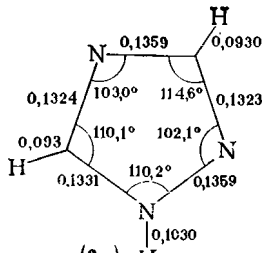
1,2,4-Триазолы могут отвечать 1*H*- (19) и 4*H*- (20) соединениям. Бензоаналоги здесь возможны только с общим для двух циклов атомом азота.



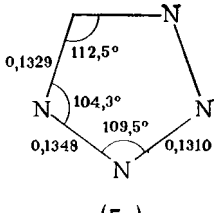

(19) (20)

Непосредственных измерений параметров кольца 1,2,3-триазола не проводили, но согласно рентгеноструктурным данным 1*H*-1,2,4-триазол в кристаллическом состоянии и в парах существует в плоской форме (3а) (длины связей в нм).

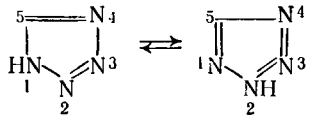
Тетразолы могут отвечать 1*H*- (21) или 2*H*- (22) формам. Обе молекулы планарны и ароматичны; секстет составляют один электрон от атома углерода, два от «пиррольного» азота и по одному от каждого из «пиридиновых» атомов азота. Расчетная энергия резонанса высока (230—260 кДж/моль против 60 кДж/моль для имидазола и 122 кДж/моль для пиразола). Рентгеноструктурных данных по незамещенной молекуле нет, однако имеются некоторые сведения о ее анионе (5а).




(3a)




(5a)



(21) (22)

### 17.3.3. ОБЩИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

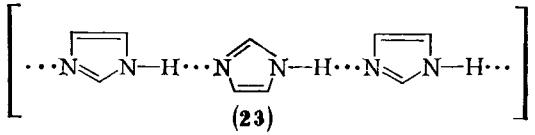
Введение в молекулу пиррола одного или более «пиридиновых» атомов азота резко изменяет ее свойства. Растет растворимость в воде и появляется возможность образования межмолекулярных водородных связей. Если «пиррольный» атом азота в молекуле не замещен, то такие соединения обычно существуют в кристаллическом виде с довольно высокими температурами кипения и плавления (табл. 17.3.1). Такие соединения, как правило, растворимы в полярных, но плохо растворимы в неполярных средах. Растворимость в таких растворителях, как вода, зависит от способности азолов образовывать с ней водородную связь — это свойство сильнее всего выражено у имидазола. Если же атом N-1 замещен, то характеристики растворимости обращаются и понижаются температуры плавления и кипения. Исключение составляет 1-метил-1,2,3-триазол с удивительно высокой температурой кипения — намного выше т. кип. пиррола. В парáх имидазол и пиразол мономерны, но в неполярных растворителях они, как правило, ассоциированы за счет образования водородных связей. Ранние определения молярной массы имидазола криоскопическим или эбулиоскопическим методом в растворителях типа бензола приводили к аномально высоким результатам из-за склонности

*Таблица 17.3.1. Температура плавления и кипения некоторых азолов*

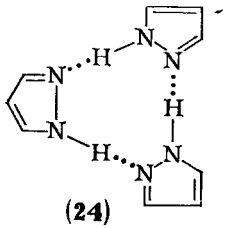
| Соединение | Т. пл., °С | Т. кип., °С * |
|---|---|---|
| Имидазол | 90 | 256 |
| 4-Метилимидазол | 56 | 264 |
| 1-Метилимидазол | —6 | 198 |
| Пиразол | 70 | 185 |
| 1-Метилпиразол | Жидкость | 127 |
| 1,2,3-Триазол | 23 | 203 (739) |
| 1-Метил-1,2,3-триазол | 15—16 | 228 (752) |
| 2-Метил-1,2,3-триазол | 21,5—22,0 | 89—90 (714) |
| 1,2,4-Триазол | 20 | 178 |
| 4-Метил-1,2,4-триазол | 90 | — |
| Пиррол | — | 130 |

* В скобках указано давление, мм рт. ст.

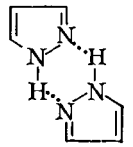




(23)



(24)



(25)

азолов к ассоциации с образованием линейных полимеров, содержащих до 20 молекул (23). Пиразол, напротив, образует ненапряженные тример (24) и димер (25). В полярных растворителях и диоксане ассоциаты разрушаются, как при замещении «пиррольного» водорода алкильной или арильной группой. 1- и 2-Замещенные бензотриазолы мономерны; незамещенные соединения образуют линейные ассоциаты. В ряду тетразолов точки плавления и кипения 2-замещенных производных, следуя общему правилу, лежат обычно ниже, чем у 1-замещенных изомеров.

Межмолекулярные водородные связи, образующиеся в ковалентных растворителях, создают проблему и при определении дипольных моментов, точные значения которых можно получить только в очень разбавленных растворах или при нарушенной ассоциации. Некоторые из таких данных представлены в табл. 17.3.2. Дипольный момент пиразола в бензоле равен $5{,}24 \cdot 10^{-30}$ Кл·м, по-видимому вследствие образования димерных структур в этом растворителе. В диоксане межмолекулярные водородные связи разрываются, так что в этом растворителе дипольные моменты пиразола и 1-метилпиразола примерно равны. Значение дипольного момента 1,2,3-триазола рассматривается как свидетельство преобладания 2*H*-формы, так как по этому признаку он стоит ближе к пиразолу, чем к имидазолу. Сравнение с изомерными *N*-этилтетразолами показало, что 1,2,3,4-тетразол, наоборот, должен содержать больше 1*H*-формы.

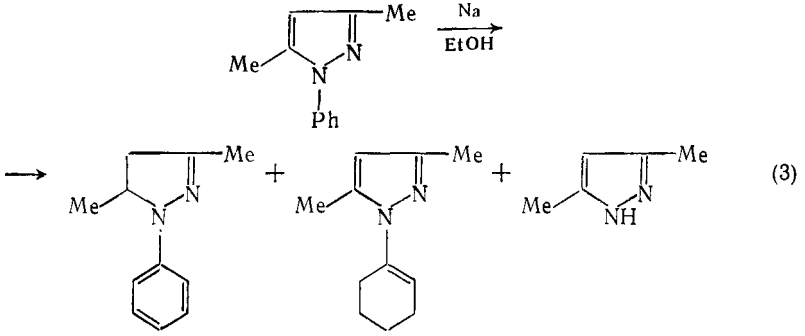
За немногими исключениями азолы достаточно устойчивы к действию кислот, оснований, окислителей и к нагреванию. Примеры окислительного расщепления пиразольного кольца редки, боковые углеводородные цепочки обычно окисляются до

*Таблица 17.3.2. Дипольные моменты азолов ($10^{-30}$ Кл·м*) (в бензоле)* *

| Соединение | Дипольный момент | Соединение | Дипольный момент |
|---|---|---|---|
| Пиразол | 7,39 ** | 1,2,4-Триазол | 10,57 ** |
| 1-Метилпиразол | 7,64 | 1-Фенил-1*H*-1,2,4-триазол | 9,61 |
| Имидазол | 12,81 | 4-Фенил-4*H*-1,2,4-триазол | 18,78 |
| 1-Метилимидазол | 12,11 | Тетразол | 17,05 ** |
| 1,2,3-Триазол | 5,90 | 1-Этил-1*H*-1,2,3,4-тетразол | 18,21 |
| 1-Фенил-1*H*-1,2,3-триазол | 13,59 | | |
| 2-Фенил-2*H*-1,2,3-триазол | 3,23 | 2-Этил-2*H*-1,2,3,4-тетразол | 8,84 |

* 1 $D = 3{,}366 \cdot 10^{-30}$ Кл·м.
** В диоксане.

карбоксильной группы. Восстановление ароматических соединений в пиразолины или пиразолидины происходит под действием многих реагентов, при этом часто получают набор продуктов.

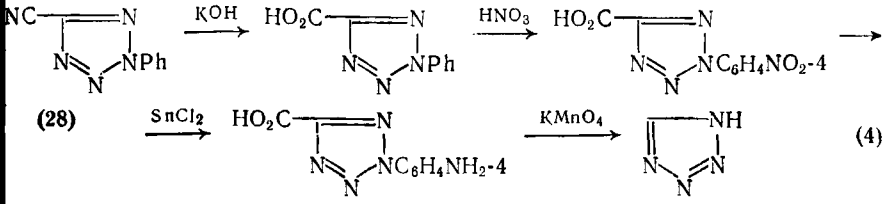



(3)

При восстановительном расщеплении циклогексенильного соединения (**26**) образуется 3,5-диметилпиразол (**27**) {схема (3)}. Бензимидазол можно окислить перманганатом, бихроматом или пероксидом водорода в имидазолдикарбоновую-4,5 кислоту, что показывает высокую устойчивость имидазольного цикла. Многие триазолы и тетразолы перегоняются без разложения, и все же введение третьего (или четвертого) атома азота в пятичленное кольцо безусловно снижает его стабильность. Сама циклическая система обычно устойчива к окислению, но бензотриазол взрывает при 160 °С при 2 мм рт. ст.; галогениды 1,2,3-триазола с большой силой взрывают выше 260°С. Тетразол взрывчат при нагревании выше точки плавления; азотсодержащие заместители еще сильнее понижают термическую устойчивость, и, например, если концентрация водных растворов катиона тетразолдиазония превышает 2 %, они детонируют уже при 0 °С. Однако к действию



химических реагентов циклическая система тетразола сравнительно устойчива, о чем говорит пример превращения 2-фенил-5-цианотетразола (**28**) в незамещенное соединение {схема (4)}.




(4)

## 17.3.4. КОНСТАНТЫ ИОНИЗАЦИИ

Азолы с незамещенным протоном NH-группы проявляют как кислотные, так и основные свойства. Некоторые значения $pK_a$ соединений представлены в табл. 17.3.3.

Амфотерность азолов можно предвидеть из рассмотрения мезомерных и резонансных структур этих соединений. Удивительно высокая основность имидазола обусловлена, вероятно, стабильностью симметричного мезомерного катиона (**29**) {схема (5)}. Имидазол образует устойчивые соли с разнообразными органическими и неорганическими кислотами; соли пиразола, наоборот, часто гигроскопичны и легко гидролизуются. Основность пиразола значительно ниже, чем у имидазола, и это общее свойство всех оснований с двумя соседними атомами азота в цикле. При дальнейшем введении аннулярных атомов азота основность падает и более четко выступает кислая природа соединения. Оба триазола сравнимы по кислотности с фенолом, но как основания они уступают даже пиразолу. Эффект снижения основности при введении второго пиридинового азота наиболее выражен у 1,2,3-триазола, где он одинаково проявляется у обоих N-атомов. Интересно, что основность 1-метил-1*H*-1,2,3-триазола несколько выше, чем

*Таблица 17.3.3. Величины $pK_a$ некоторых азолов*

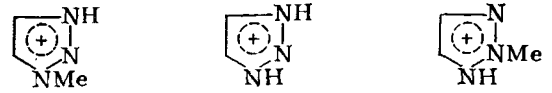
| Соединение | $pK_a$ основания | $pK_a$ кислоты | Соединение | $pK_a$ основания | $pK_a$ кислоты |
|---|---|---|---|---|---|
| Пиридин | 5,2 | — | 1,2,3-Триазол | 1,17 | 9,4 |
| Пиррол | — | 16,5 | 1-Метил-1,2,3-триазол | 1,25 | — |
| Пиразол | 2,5 | — | 2-Метил-1,2,3-триазол | < 1 | — |
| Индазол | ≈ 1,3 | ~ 14 | 1,2,4-Триазол | 2,2 | ~ 10 |
| Имидазол | 6,95 | 14,52 | 1-Метил-1,2,4-триазол | 3,2 | — |
| 4-Метилимидазол | 7,61 | — | 4-Метил-1,2,4-триазол | 3,4 | — |
| 2,4-Диметилимидазол | ≈ 8,5 | — | Бензотриазол | — | 8,2 |
| 4-Фенилимидазол | 6,10 | — | Тетразол | — | 4,8 |
| 4-Бромимидазол | 3,60 | 12,32 | 1-Метилтетразол | 4,3 (?) | — |
| 4-Нитроимидазол | —0,05 | 9,30 | 2-Метилтетразол | 3,6 (?) | — |
| Бензимидазол | 5,5 | 13,2 | | | |

у незамещенного соединения, 2-метил-2*H*-1,2,3-триазол — более слабое основание. Обычо *N*-алкильные группы повышают основ-

(5)

(29)

ность, и явное отклонение табличных данных, по-видимому, связано с образованием катионов имидазолиевого типа из 1-метил-1*H*-1,2,3-триазола (30) и 1,2,3-триазола (31) и катиона пиразолиевого типа (32) из 2-метил-2*H*-1,2,3-триазола. Триазолы дают большое число характерных солей с металлами, но некоторые из них можно получить только в безводных условиях.



(30) (31) (32)

Сила основности тетразола не измерялась, но она должна быть очень низкой вследствие распределения электронного заряда по четырем аннулярным атомам азота. Несомненно, что азот пиридинового типа значительно повышает кислотность NH-группы, и поэтому соли тетразола с металлами довольно устойчивы. Соли натрия и бария можно приготовить даже в воде, и это не удивительно, если вспомнить, что по кислотности тетразол сравним с уксусной кислотой. Значения p$K_a$ оснований, приведенные в табл. 17.3.3, кажутся подозрительно высокими в случае 1- и 2-метилтетразолов (по сравнению с анилином), их стоило бы проверить.

Влияние заместителей кольца на значения p$K_a$ следует обычным электронным соображениям. Конденсированное бензольное кольцо снижает основность и повышает кислотность; эффект его заместителей вполне предсказуем (например, p$K_a$ 5-хлорбензотриазола 7,7; p$K_a$ 4,5,6,7-тетрахлорбензотриазола 5,48). Кислые свойства имидазола выражены слабее, чем основные, но все же в анионе имидазола заряд эквивалентно распределен между двумя атомами азота. Слабокислая природа этого соединения проявляется в его реакции со щелочными металлами, щелочами и другими сильными основаниями. Некоторые соли с металлами (например, серебряная) образуются легко, но старые описания медных и цинковых солей, по-видимому, относятся к координационным комплексам по пиридиновому азоту. Такие комплексы, одинаково характерные для всех азолов, тщательно изучены в силу их биологической значимости. В гемоглобине атом Fe(II) октаэдрически координирован с четырьмя азотами гема, фрагментом гистидина и с молекулой кислорода или воды. Есть и другие



примеры координации ионов таких металлов, как Cd(II), Zn(II) и Mn(II), с имидазольным кольцом гистидина.

Биологические функции имидазола самым тесным образом связаны с основностью его молекулы. Именно по этой причине остаток гистидина в белке содержит в физиологической области pH около 7,4 одновременно заметные количества свободного основания и протонированного имидазолия. Это означает, что он может функционировать как акцептор и как донор протонов в зависимости от потребностей своего ближайшего окружения. Такую же роль играют остатки гистидина и в различных ферментах, например в рибонуклеазе, альдолазе, некоторых протеазах. Другим важным результатом проявления основных свойств имидазола является буферное действие гистидина в системе гемоглобин-оксигемоглобин [7]. Отмечалось [7], что имидазольная группа в гистидиновой единице полипептидов — самое сильное основание, какое присутствует в каких-либо количествах при физиологических значениях pH, а катион имидазолия является самой сильной из кислот, обнаруженных в заметной концентрации (колебания p$K_a$ зависят от местного окружения).

### 17.3.5. ТАУТОМЕРИЯ

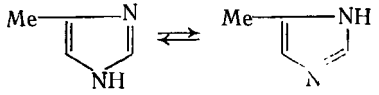
В ряду ди-, три- и тетразолов можно найти много примеров таутомерных превращений. Особенно подвижен водород пиррольного типа, а среди *N*-оксидов азолов, аминоазолов и гидроксиазолов (и соответствующих тиолов) часто встречаются и другие виды изомерии. В некоторых случаях картину искажают неточные экспериментальные результаты, особенно когда выводы делаются по химической реакционной способности — заведомо обманчивому критерию при возможности таутомерных переходов.

#### 17.3.5.1. Имидазолы

Если NH-группа имидазола не замещена, то это создает возможность таутомерии и связанную с ней эквивалентность положений 4 и 5 кольца. 4- и 5-Таутомеры часто нельзя выделить в индивидуальном состоянии, хотя реагировать они могут предпочтительно в какой-то одной форме. Это явление отчетливо выражено в спектрах ПМР имидазола, где содержится однопротонный сигнал протона при С-2 и двухпротонный сигнал протонов при С-4 и С-5. Аналогично, в спектре 4-метилимидазола * содержится один синглет метильной группы и два однопротонных синглета — свидетельство, что обмен протонов NH-группы происходит с такой скоростью, что «смесь таутомеров» ведет себя в магнитном поле как индивидуальное соединение {схема (6)}. Обмен протона

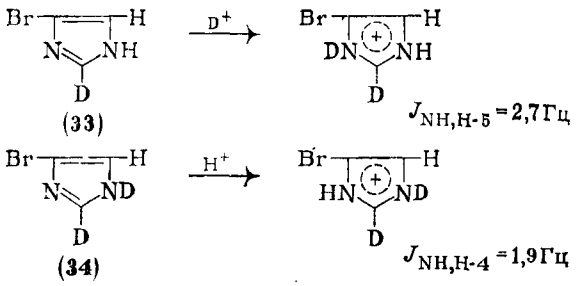
* Наличие второго таутомера подразумевается; прежде 4-метилимидазол называли 4(5)-метилимидазолом.

является, по-видимому, межмолекулярным процессом, в котором участвуют две или больше молекул имидазола, а быть может, одна молекула имидазола и две молекулы гидроксильного растворителя. Прототропный характер таутомерии имидазолов обнаруживается при растворении имидазола в концентрированной серной кислоте. Скорость отщепления протона от атома азота падает, и в спектре можно наблюдать константу спин-спинового взаимодействия $N$-связанных протонов — доказательство образования симметричного катиона имидазолия (29).



(6)

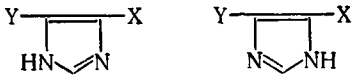
Пользуясь приемом снижения скорости H-обмена в кислой среде, можно наблюдать, как электроноакцепторные заместители сдвигают равновесие в сторону 4-замещенных таутомеров [2,4]. Если 4(5)-бром-2-дейтероимидазол (33) растворить в $D_2SO_4$, а 4(5)-бром-1,2-дидейтероимидазол (34) в $H_2SO_4$, то ПМР-спектры покажут преобладание 1,4-структуры. Бо́льшая константа спин-спинового взаимодействия относится к вицинальным протонам. Однако даже эти результаты надо интерпретировать с осторожностью, учитывая, что один из таутомеров может протонироваться быстрее другого, и не исключено, что в некоторые реакции преимущественно вступает не доминирующий таутомер {схема (7)}.



(7)

(7a)

Более надежны исследования таутомерии на «фиксированных модельных» соединениях. Из сравнения величин $pK_a$ для 4(5)-нитроимидазола (—0,05), 1-метил-4-нитроимидазола (—0,53) и 1-метил-5-нитроимидазола (2,13) следует, что в данном случае преобладает структура (35) ($X = NO_2$, $Y = H$) и два протона в катионе уже не эквивалентны. (Большое значение $pK_a$ 1-метил-5-нитроимидазола объясняется тем, что в этом соединении циклический атом азота, отвечающий за основность, наиболее удален от заместителя.) Константа таутомерного равновесия ($K_T$) показывает степень преобладания 4-таутомера [9]. Корреляция Гаммета величин $pK_a$ и констант $\sigma_m$ тоже приводит к заключению, что электроноакцепторные заместители сдвигают равновесие в пользу положения 4, а электроподонорные — в пользу положения 5.



(35) (36)

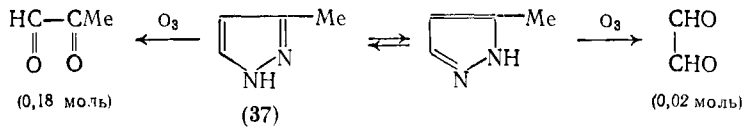
| Y | X | $K_T$ = (35)/(36) |
|---|---|---|
| H | $NO_2$ | 500 |
| H | Cl | 447 |
| Cl | $NO_2$ | 186 |

Замещение протона NH-группы снимает всякую возможность таутомерии, и поэтому 1-метил-4- и 1-метил-5-нитроимидазолы — совершенно разные соединения.

### 17.3.5.2. Пиразолы

В $N$-незамещенных пиразолах положения 3 и 5 эквивалентны. Однако, как и в ряду имидазолов, заместители могут смещать равновесие даже до такого преобладания одного из таутомеров, что пиразол оказывается по существу однородным, например метиловый эфир 3-фенилпиразолкарбоновой-5 кислоты и 3-фенилпиразол составляют почти 100 % своих таутомерных смесей.

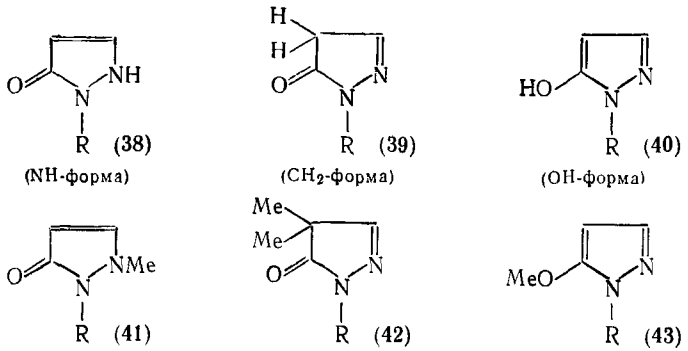
Сюда же полезно включить результаты исследований таутомерии, основанные на определении химической активности. Судя по выходу выделенных продуктов озонирования 3(5)-метилпиразола (глиоксаль и пирувальдегид), главным его таутомером является 3-метилпиразол (37) {схема (8)}. Однако этот результат так же хорошо можно объяснить большей реакционной способностью 3-метильного таутомера по отношению к озону, и к любым подобным заключениям следует относиться с большой осторожностью.



(8)

Значительно более строгое и глубокое исследование проведено с 1-замещенными пиразолонами-5, которые могут существовать в трех возможных изомерных формах (38)—(40). Сравнение [10] с «фиксированными моделями» (41)—(43), проведенное по данным УФ-спектроскопии, и другие физические доказательства позволяют считать, что в неполярных растворителях эти соединения существуют главным образом в $CH_2$-форме (39) с некоторой примесью NH-формы (38), а в водных растворах в виде NH-формы (38) с примесью OH-формы (40).

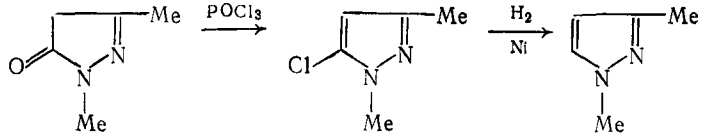
Замещение протона NH-группы 3(5)-метилпиразолов дает смеси продуктов (1,3- и 1,5-). Один из критических вопросов ориентации в ряду пиразола касается именно различия между 1,3- и 1,5-диметилпиразолами. Этот вопрос удалось решить после



(38) (NH-форма) (39) ($CH_2$-форма) (40) (OH-форма)

(41) (42) (43)

однозначного синтеза {схема (9)} 1,3-диметилпиразола из 1,3-диметилпиразолинона-5 (**44**) и анализа методом ЯМР-спектроскопии.



(9)

(44)

Величины химических сдвигов для двух диметильных изомеров показали, что сигнал протона при С-3 5-метильного соединения (7,27 млн$^{-1}$) лежит в более слабом поле, а сигнал $CH_3$-группы при С-5 (2,19 млн$^{-1}$) — в более сильном поле, чем соответствующие сигналы протона при С-5 (7,13 млн$^{-1}$) и $CH_3$-группы при С-3 (2,22 млн$^{-1}$) 1,3-диметилпиразола.

### 17.3.5.3. Триазолы

Разбавленные растворы 1,2,3-триазола содержат, по-видимому, 1*H*- и 2*H*-таутомеры, но в более концентрированных растворах молекулы ассоциированы за счет водородных связей, образованных 1*H*-формой. При рассмотрении этой проблемы привлекались различные физические методы. Поскольку величина дипольного момента 1,2,3-триазола ближе к значению для пиразола, чем для имидазола (см. табл. 17.3.2), то возможно, что доминирующим таутомером является 1*H*-1,2,3-триазол. Спектр ЯМР 1*H*-1,2,3-триазола содержит сигналы протонов при С-4 и С-5 в виде синглетов при δ 7,9 ($CDCl_3$), которые смещаются до 7,96 у аниона и до 8,69 ($CF_3CO_2H$) у катиона. Более того, спектр, снятый в дейтероацетоне, показал температурную зависимость, что доказывает одновременное существование 1*H*- и 2*H*-форм при низких температурах растворов. При 23 °С в спектре заметны два малых дублета при δ 8,12 и 7,70, а также большой синглет при 7,83 млн$^{-1}$. При —90 °С эти сигналы сдвинуты таким образом, что два дублета располагаются при 8,32 и 7,83 млн$^{-1}$, а синглет при



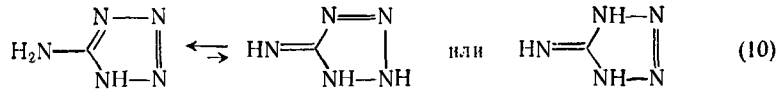
8,02 млн$^{-1}$. Интенсивность сигналов почти постоянна, и поэтому изменение спектра можно приписать обратимой сольватации, которая подавляет быстрый обмен протонов в агрегатах молекул триазола [5].

Такое же температурное исследование 1,2,4-триазола показало присутствие при —34 °С 1*H*-таутомера, тот же таутомер обнаружен в паровой фазе методом микроволновой спектроскопии.

### 17.3.5.4. Тетразолы

Возможны 1*H*- и 2*H*-формы тетразола. Сравнение дипольного момента тетразола с моментами 1- и 2-этилтетразолов (см. табл. 17.3.2) показывает, что в незамещенном основании доминирует 1*H*-таутомер; это заключение подтверждено и расчетом по методу МО. Исследование спектров $^{14}$N-ЯМР, напротив, указывает на преобладание 2*H*-формы. При алкилировании тетразола образуются 1- и 2-алкилпроизводные, но это не говорит о перевесе какого-либо из таутомеров.

Интересно, что 5-аминотетразолы, которые теоретически могли бы существовать в виде иминотаутомера, на самом деле находятся главным образом в виде аминов {схема (10)}. По-видимому, это общее свойство всех моноаминоазолов.



(10)

## 17.3.6. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

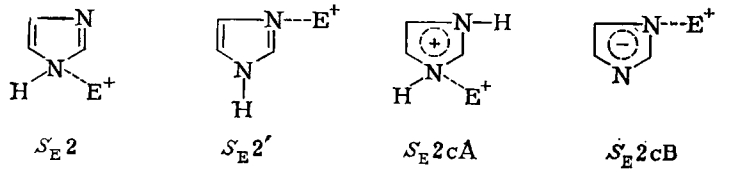
Если пиррол очень активен по отношению к электрофильным реагентам, то при введении в него атома азота пиридинового типа доступность электронов снижается, и азолы реагируют с электрофилами подобно пирролам с одним или более электроноакцепторными заместителями в кольце. Вследствие этого некоторые реакции замещения проходят только в весьма жестких условиях, а со слабыми электрофилами не идут вовсе (например, ацилирование и алкилирование по Фриделю-Крафтсу).

Картина еще более осложняется возможностью электрофильной атаки на один из пиридиновых атомов азота. Кроме того, поскольку некоторые электрофилы генерируются в сильнокислой среде, исходный азол может при этом превратиться в совершенно неактивный азолиевый катион.

### 17.3.6.1. Имидазолы и бензимидазолы

Электрофильную атаку по циклическому атому азота и атомам углерода удобнее рассматривать раздельно. Для атаки по азоту теоретически существует много возможностей {схема (11)}.

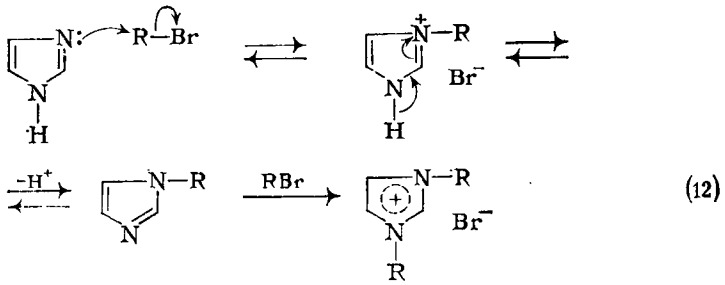
Примеры маловероятной электрофильной атаки на сопряженную кислоту ($S_E2cA$) неизвестны, поскольку $S_E2$ механизм требует



(11)

$S_E2$ $S_E2'$ $S_E2cA$ $S_E2cB$

разрушение ароматического секстета в переходном состоянии. Пример $S_E2'$-механизма представляет классический метод алкилирования имидазола нагреванием смеси основания и алкилгалогенида (или сульфата) в запаянной трубке {схема (12)}. Выходы алкилимидазолов невысоки из-за образования четвертичных солей.



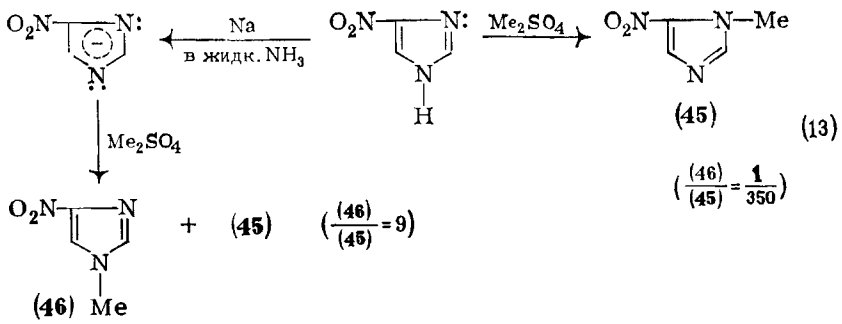
(12)

Если в качестве субстрата выступает анион имидазола, генерированный в основной среде (например, с натрием в жидком аммиаке или с этоксидом натрия), реакция идет по более благоприятному $S_E2cB$ маршруту и дает высокие выходы 1-замещенных имидазолов без примеси четвертичных солей.

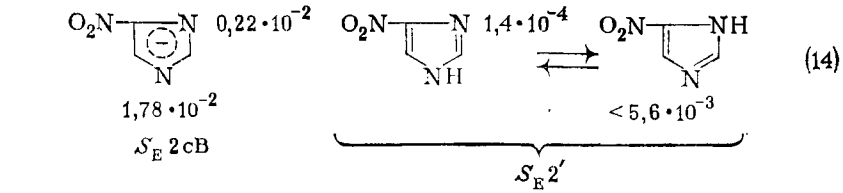
Алкилирование несимметричных имидазолов и бензимидазолов протекает сложно [6], и здесь, по-видимому, преждевременны какие-либо четкие заключения. Как пример приведем метилирование 4-нитроимидазола, которое в нейтральной среде дает в основном 1-метил-5-нитроимидазол (**45**); в щелочных растворах (где реагирует анион имидазола) главным продуктом оказывается 1-метил-4-нитроимидазол (**46**) {схема (13)}.

Зная структуру гетероциклических реагентов, можно иногда предсказывать экспериментальные результаты. На схеме (14) показаны константы скорости (моль$^{-1}$ с$^{-1}$) метилирования 4-нитроимидазола диметилсульфатом в условиях механизмов $S_E2cB$ и $S_E2'$ [11]. Если метилировать в условиях реакции $S_E2'$ 4-бром- и 4-фенилимидазолы, то 1,4- и 1,5-дизамещенные продукты образуются в пропорции соответственно 1 : 34 и 5 : 1. Во всех трех исходных соединениях как следствие акцепторной природы их заместителей доминировал 4-таутомер. Даже если эта доминантная





(13)

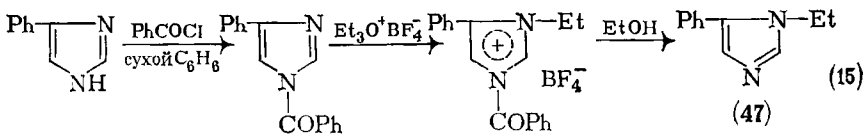


(14)

форма реагирует с меньшей скоростью (что и есть на самом деле), в продуктах реакции должны преобладать 5-метилзамещенные. Это предсказание не выполняется только в случае 4-фенилимидазола — очевидно, по стерическим причинам.

*N*-Ацилирование имидазолов проводят с помощью галогенангидридов в безводной среде. Продукты ацилирования, называемые азолидами, легко гидролизуются (см. разд. 17.3.11).

Кватернизация 1-алкилимидазолов также представляет электрофильную атаку на незамещенный атом азота. Даже в присутствии электроноакцепторных групп четвертичные соли образуются только с мощными алкилирующими агентами: так, 1-бензоил-4-фенилимидазол кватернизуют при действии тетрафторбората триэтилоксония {схема (15)}. Ароильная группа снимается при

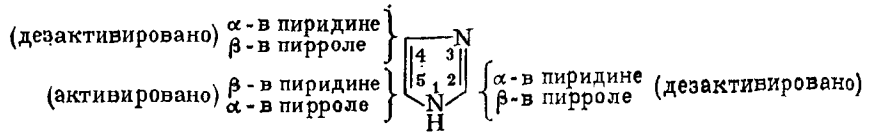


(15)

этанолизе; таким способом получают 1-этил-5-фенилимидазол (**47**), недоступный прямым этилированием 4-фенилимидазола, поскольку атака на соседний с фенильной группой атом азота затруднена стерически.

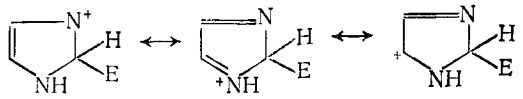
Электрофильная атака на атомы углерода цикла протекает сложно; попытки корреляции между расчетами электронной плотности, механизмом реакции и экспериментальными результатами большого успеха не имели. Расчеты методом SCF [12] предсказывают следующий порядок электрофильного замещения в имидазоле: 5 > 2 > 4, и бензимидазоле: 7 > 6 > 5 > 4. Эти выводы не

согласуются с таутомерным равновесием положений 4 и 5 имидазола, но отвечают наблюдаемой ориентации атаки в бензимидазоле [см. (2б)].

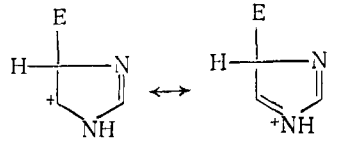



(2б)

2-замещение

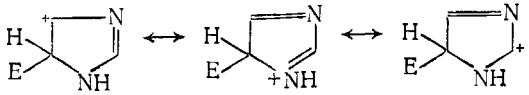


4-замещение



(16)

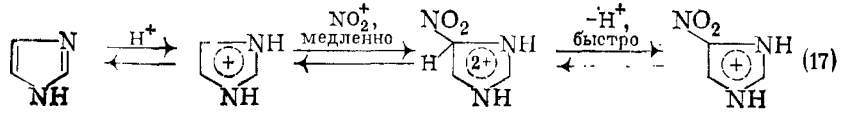
5-замещение



Если рассматривать имидазол как комбинацию пиррола с пиридином, то самым активным в реакции с электрофилами должен быть атом С-5. Судя по резонансным структурам молекулы имидазола, к электрофильной атаке чувствительны все С-атомы его кольца, но по сравнительной устойчивости предполагаемых σ-интермедиатов {схема (16)} все же наиболее вероятно 5-замещение.

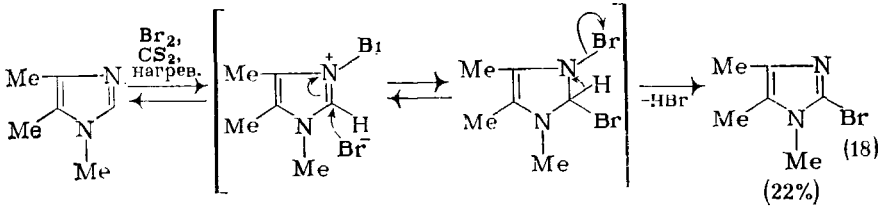
Условное подразделение реакций на кислотные, основные и нейтральные имеет некоторые основания, поскольку субстрат может существенно изменяться в зависимости от условий проведения синтеза. При нитровании, сульфировании, реакции Фриделя-Крафтса электрофил генерируют в сильно кислой среде, где протонируется и молекула имидазола. Образующийся катион имидазолия высоко дезактивирован и не вступает в алкилирование или ацилирование по Фриделю-Крафтсу. Нитрование и сульфирование все же проходят (хотя и с трудом) в положения 4 или 5. Реакция сопровождается раскрытием кольца и, по-видимому, некоторым окислением. Скорость нитрования имидазола {схема (17)} приблизительно в $10^{10}$ раз ниже, чем для бензола, но в $10^9$ раз выше, чем в случае пиридина. Динитрование идет чрезвычайно трудно, и вторая $NO_2$-группа никогда не вступает в положение 2.





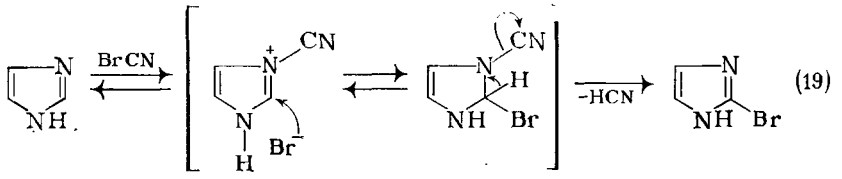

(17)

Еще более сложно протекает галогенирование; вариации реакции значительны и зависят от реагента, субстрата, реакционных условий. Сколько-нибудь подробно описаны только бромирование и иодирование имидазола. Прямое хлорирование, по-видимому, дает неопределенные продукты, но в реакции с гипохлоритом натрия, N-хлорсукцинимидом, N-хлорфталимидом при тщательном соблюдении условий образуются 4- и 5-хлорзамещенные соединения. Однако имидазол очень легко реагирует с бромом в хлороформе, воде и эфире с образованием 2,4,5-трибромимидазола. Столь же трудно избежать бромирования по всем свободным положениям и с 1-алкилимидазолами. Особенность этих реакций — легкое замещение у С-2, чем они резко отличаются от нитрования. Возможно, что с бромом реагирует нейтральная молекула или вначале происходит *N*-бромирование, и за нуклеофильной атакой бромид-ионом следует элиминирование HBr [13]. В пользу второго пути говорит интересная реакция между имидазолом и цианурбромидом, при которой образуются 2-бромимидазол и цианид водорода {схема (19)}.




(18)

(22%)

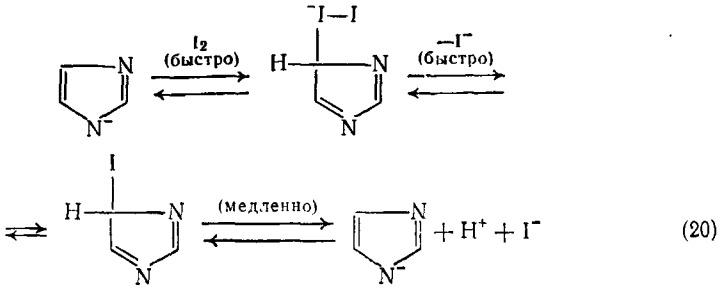



(19)

Прямое монобромирование имидазола и 1-метилимидазола возможно при действии 2,4,4,6-тетрабромциклогексадиен-2,5-она.

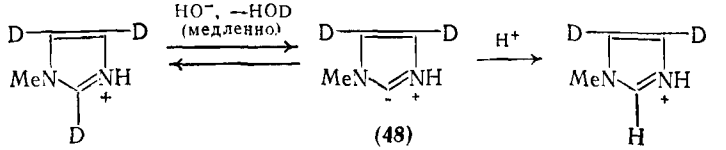
Значительное внимание в этой области уделено реакции иодирования. В водных щелочных растворах иод превращает имидазол в 2,4,5-триодимидазол с примесью 2,4-диодпроизводного. 1-Замещенные имидазолы не иодируются, подтверждая тем самым, что с галогенами реагирует не имидазол, но его анион. Действительно, этот анион примерно в $10^8$ раз активнее нейтральной молекулы. При иодировании 2,4,5-тридейтероимидазола обнаружен высокий кинетический изотопный эффект ($k_H/k_D = 4{,}5$),

найденный также для 4,5-дидейтероимидазола, но отсутствующий у 2-дейтероимидазола. Это показывает, что стадией, определяющей скорость моноиодирования, является потеря протона атомом С-4 {схема (20)}. Анион иодимидазола далее быстро иодируется повторно.

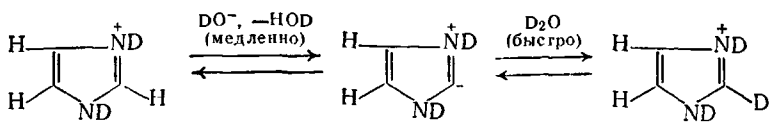



(20)

Дейтерообмен имидазола происходит в нейтральной или щелочной среде. Протон NH-группы быстро обменивается в $D_2O$, а протон при С-2 при 37 °С обменивается лишь с $\tau_{1/2} \approx 700$ мин. При 150 °С реакция практически заканчивается за 2 ч независимо от добавки основания, но в кислой среде она не идет. 1-Метилимидазол дейтерируется в $D_2O$ в положение 2; скорость обратимой реакции почти не зависит от pH, и только в кислой среде она быстро падает до нуля. Предполагают, что реакция идет через стадию илида (48), который образуется из сопряженной кислоты {схема (21)}. Дейтерирование самого имидазола, по-видимому, не связано с анионом имидазола, а скорее зависит от двух параллельных процессов: в одном случае лимитирующей стадией является отщепление протона от катиона имидазолия в присутствии $D_2O$ и $DO^-$ с образованием илида по атому С-2 [аналогичного (48)], где и происходит затем само дейтерирование {схема (22)}. Дейтерирование по С-4 идет по другому пути, с отщеплением протона от нейтральной молекулы имидазола.




(21)

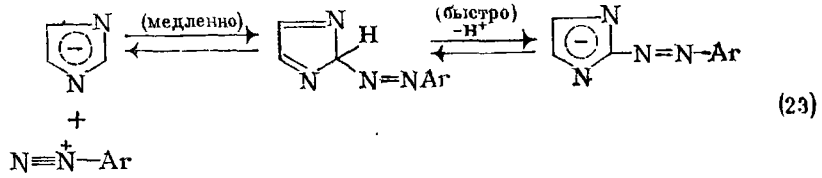



(22)

В щелочной среде имидазолы вступают в диазосочетание. Эта реакция известна очень давно, на ней основан тест Паули на имидазолы: соль диазония, полученная из ароматического амина (например, сульфаниловой кислоты), образует с имидазолом в щелочной среде красный, оранжевый или желтый красители.



Проба очень чувствительна и позволяет обнаружить микрограммовые количества имидазолов со свободной NH группой и хотя бы одним незамещенным С-атомом кольца. Некоторые электроноакцепторные заместители, например этоксикарбонил, мешают реакции; не вступают в сочетание и бензимидазолы. Пассивность N-замещенных имидазолов, а также кинетические исследования показывают, что в пределах pH 7—11 в сочетание по С-2 вступает анион {схема (23)}. Это бимолекулярная реакция с незначительным дейтероизотопным эффектом в случае 2,4,5-тридейтероимидазола, в чем проявляются некоторые важные отличия от




(23)

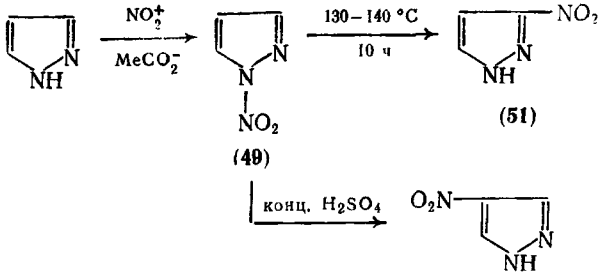
реакции иодирования. Причины предпочтительного 2-замещения до сих пор не ясны.

Другие реакции электрофильного замещения (например, карбонильные реакции, металлирование) обсуждались в [2]. Гетероциклическое кольцо бензимидазолов сильно дезактивировано по отношению к реакциям электрофильного замещения, и в редких случаях, когда оно все же наблюдается, атака направлена на бензольное кольцо, обычно в положения 5 или 6. В ряду бензимидазола намного чаще происходят нуклеофильные реакции.

### 17.3.6.2. Пиразолы и индазолы

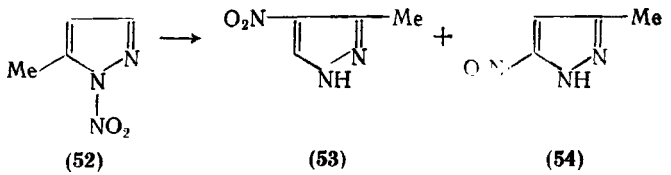
Как и 1,3-диазолы, пиразолы вступают в электрофильное замещение по углеродным атомам кольца или по пиридиновому азоту. Ориентация замещения существенно зависит от реакционных условий.

Реакции по пиридиновому атому азота до некоторой степени аналогичны соответствующим процессам алкилирования, ацилирования и (иногда) нитрования имидазолов. Особенно интересно нитрование, так как при действии на пиразолы со свободной группой NH ацетата нитрония (смесь уксусного ангидрида с азотной кислотой) можно выделить *N*-нитропиразолы. С имидазолами, гораздо более сильными основаниями, чем пиразолы, такое превращение обычно провести не удается и в этих условиях образуются нитраты. Однако если основность имидазола понижена электроноакцепторными заместителями (например, 4-нитрогруппой), то N-нитросоединения удается выделить. Слабоосновные пиразолы и индазолы реагируют гораздо более стандартно. Особенно интересны производные *N*-нитропиразола (49), которые при обработке концентрированной серной кислотой дают 4-нитропиразолы (50) — продукт диссоциации и последующего нормального




(24)

электрофильного нитрования ионом $NO_2^+$ в положение С-4. При нагревании (49) в высококипящем растворителе в результате термической 1,5-сигматропной перегруппировки образуются 3-нитропиразолы (51) {схема (24)}. Подобная термическая перегруппировка 5-метил-1-нитропиразола (52) дает 93 % 3-метил-4-нитропиразола (53) и 7 % 3-метил-5-нитропиразола (54). Поскольку изомеризация у близлежащего углерода затруднена 5-метильной группой, соединение (54) может получиться только в результате перегруппировки интермедиата в 3-метил-1-нитропиразол {схема (25)}. Главная ценность этой реакции в ее применении для синтеза пиразолов с нитрогруппой у атома С, который обычно доступен только нуклеофильной атаке [14]. Термическая перегруппировка характерна также для 2-нитро-2*H*-индазолов и 1-нитро-1*H*-1,2,4-триазолов.

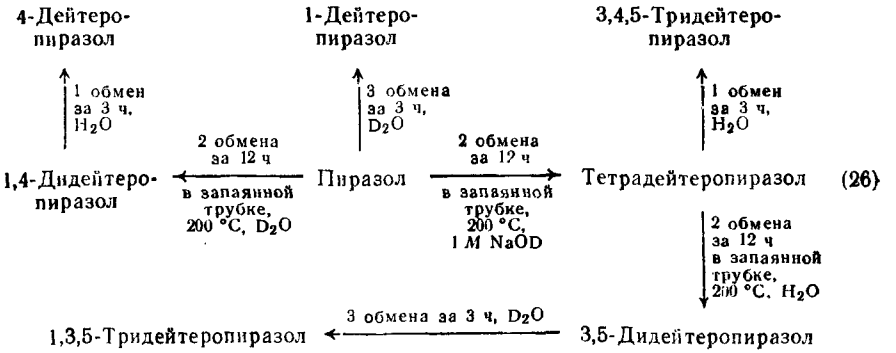



(25)

Индазол можно также алкилировать и ацилировать, но при этом образуются смеси 1- и 2-замещенных продуктов. Разделение их, по счастью, упрощается в силу высоких (как правило) температур кипения 2-алкил-2*H*-индазолов. 2-Ацил-2*H*-индазолы менее устойчивы, чем 1-изомеры, и часто изомеризуются в них при нагревании или продолжительном стоянии.

Электрофильная атака по атомам углерода кольца пиразола, как правило, легче всего идет в положении 4, где π-электронная плотность максимальна [12]. Аннулярные атомы азота безусловно понижают электронную плотность на С-3 и С-5, особенно в кислой среде, где образуется катион пиразолия. По реакционной способности в положении 4 пиразольное кольцо стоит между фенолом и бензолом, но катион пиразолия еще менее активен, чем бензол, и поэтому не реагирует с такими слабыми электрофилами, как интермедиаты реакций Фриделя-Крафтса, Вильсмейера, и не вступает в реакции диазосочетания. Сообщалось, однако, что формилирование 1,3- и 1,5-диметилпиразолов по Вильсмейеру-Хааку в присутствии фосфорилхлорида и хлорида алюминия проходит с удовлетворительным выходом.

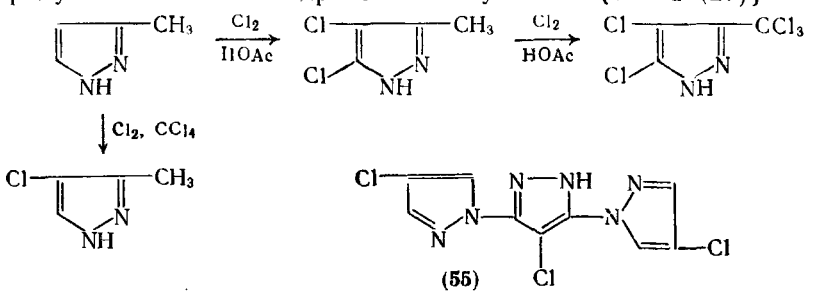





(26)

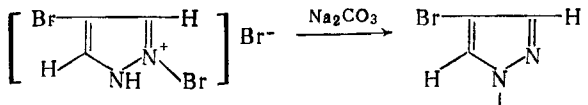
Весьма подробно исследованы реакции дейтерообмена пиразола. Как видно из схемы (26), легкость замещения падает в ряду: H при N-1 > H при С-4 ≫ H при С-3 и С-5, причем протон при С-5 обменивается только в присутствии основания. В этом отношении пиразол значительно отличается от имидазола, однако детальное обсуждение этого вопроса выходит за рамки нашего текста (см. [2, с. 38]).

Особенно легко пиразолы галогенируются, превращаясь в 4-галогенпиразолы при действии самых различных реагентов. В более жестких условиях можно получить дигалогенпроизводные или продукт замещения в ядре и в боковую цепь {схема (27)}.

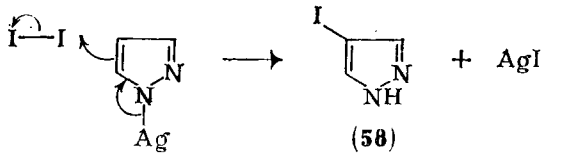



(27)

Дополнительно образуются продукты конденсации двух или более пиразольных остатков, например (55). Во многих ранних исследованиях отмечалось присутствие оранжево-красных «пербромидов» (56), образующихся при действии на пиразолы избытка брома. Эти соединения неустойчивы и легко отщепляют HBr, превращаясь в 1-бромпиразолы (57) {схема (28)}. Атом брома в положении N-1 довольно подвижен; по свойствам 1-бромпиразолы близки к *N*-бромсукцинимиду, и вполне возможно, что они участвуют в *C*-бромировании как источник бромоний-ионов.



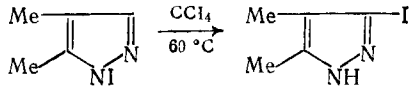

(28)




(29)

Пиразол с иодом непосредственно не реагирует, но Ag-производное пиразола превращается в 4-иодпиразол (58) {схема (29)}. *N*-Иодпиразолы также часто образуются как устойчивые соединения, которые при нагревании перегруппировываются в *C*-иодзамещенные {схема (30)}.

Синтетической ценностью обладают реакции металлирования пиразолов. С бутил- или фениллитием прежде всего образуется *N*-литийпиразол; при действии второго эквивалента происходит *C*-металлирование. Карбоксилированием литийпроизводных получают пиразолкарбоновую-3 кислоту. 1-Метилпиразол реагирует с метил- и фениллитием по атому С-5.




(30)

При нитровании пиразола в концентрированной серной кислоте происходит электрофильная атака $NO_2^+$ на катион пиразолия и количественно образуется 4-нитропиразол. О низкой реакционной способности свидетельствует парциальный фактор скорости, равный $2{,}1 \cdot 10^{-10}$.

Порядок реакционной способности отдельных положений в индазолах по отношению к электрофильному замещению, установленный недавно расчетами π-электронной плотности по методу SCF [12], следующий: 1*H*-индазол, $7 > 5$; 2*H*-индазол, $3 > 5 > > 7 > 4$. Эти выводы согласуются с наблюдаемой ориентацией замещения. Галогенирование индазолов обычно дает 3,5-дигалогенпроизводные (если только не вести реакцию в специально подобранных условиях). В кислой среде, однако, индазолы дают продукты моно- и динитрования в положениях 5 и 6, при сульфировании образуются 7-сульфокислоты. Нитрование в уксусном ангидриде (почти нейтральные условия) приводит к 3-нитро- и 3,5-динитроиндазолам.

Структура продуктов нитрования 1-фенилпиразолов в значительной степени зависит от применяемых реагентов. При нитровании в уксусном ангидриде реакция обычно идет по положению 4 кольца; в серной кислоте нитрогруппа встает в *пара*-положение фенильного ядра. Кинетические исследования [15] показали, что

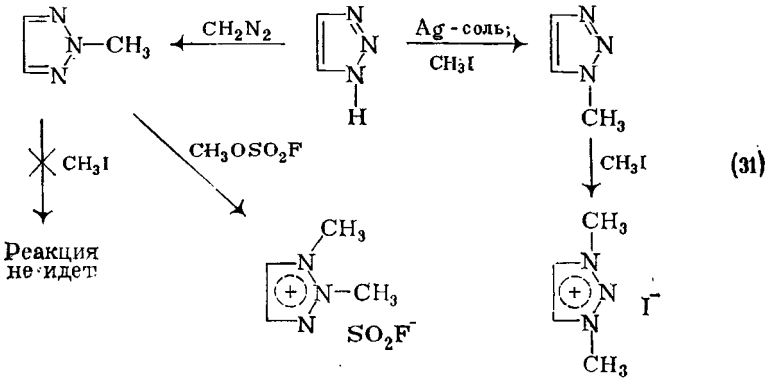


в серной кислоте нитруется протонированный 1-фенилпиразолий и гетероциклическое кольцо в нем очень сильно дезактивировано. Процесс нитрования в уксусном ангидриде не совсем понятен. Возможно, что там нитруется свободное основание, но известны и некоторые аномалии. В частности, 5-метил-1-фенилпиразол, фенильная группа которого выведена из плоскости пиразольного кольца вследствие стерических помех, создаваемых 5-$CH_3$-заместителем, дает при нитровании в уксусном ангидриде смесь 3- и 4-нитросоединений (3 : 1).

### 17.3.6.3. Триазолы

Электрофильное замещение в триазолах также идет по N- или С-атомам кольца.

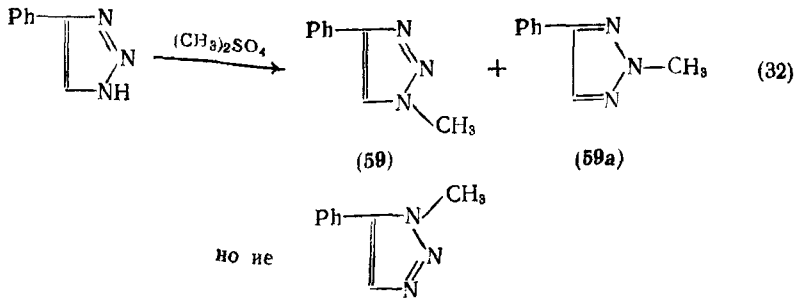
1,2,3-Триазолы и 1-замещенные 1*H*-1,2,3-триазолы алкилируются разнообразными реагентами, в том числе алкилгалогенидами, диметилсульфатом, диазоалкенами и по реакции Манниха. Незамещенные 1,2,3-триазолы, по-видимому, избирательно метилируются в положении N-1 при действии $CH_3I$ на их серебряные или таллиевые соли или при действии $CH_3I$ в щелочном растворе. Реакция с диазометаном дает преимущественно 2-метил-2*H*-1,2,3-триазол, но только, если реагирует нейтральная молекула. *N*-1-Замещенные 1*H*-1,2,3-триазолы легко образуют 1,3-дизамещенные соли триазолия; *N*-2-замещенные 2*H*-1,2,3-триазолы устойчивы




(31)

к алкилированию и превращаются в 1,2-дизамещенные соли триазолия только под действием очень сильных метилирующих агентов {схема (31)}. Ориентация алкилирования ясно говорит о стерических ограничениях реакции. 4-Фенил-1*H*-1,2,3-триазол дает с диметилсульфатом 38 % 2-метилзамещенного (59а) и 62 % 1-метилзамещенного соединения (59); пространственно затрудненное 1-метил-5-фенилпроизводное (60) не образуется вовсе {схема (32)}.

1,2,4-Триазолы дают в щелочной среде 1-алкилзамещенные; старые сообщения о продуктах 4-алкилирования нужно восприни-

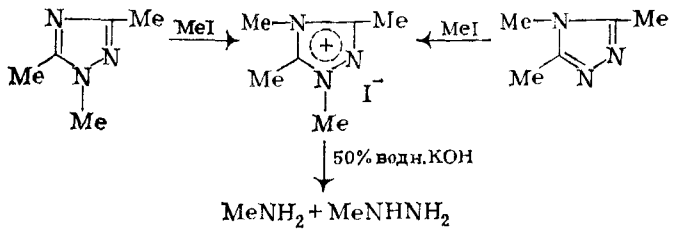


(32)

(59) (59a)

но не

з на холоду дает, по-
при нагревании выше
перегруппировываются в 2-ацетил-2*H*-изомеры. Из несим-



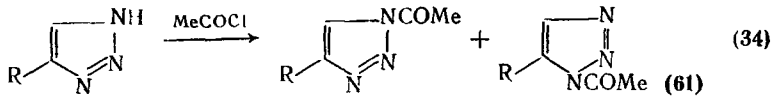
(33)

$MeNH_2 + MeNHNH_2$

метричных триазолов образуется смесь продуктов ацилирования, причем 1-ацетил-5-замещенные соединения (**61**) получаются в меньшем количестве {схема (34)}. Равновесная смесь (100 °C) изомеров содержит 90 % 2-ацетил- и не более 10 % 1-ацетилпроизводных (с некоторыми исключениями). Поскольку в таутомерах 1,2,3-триазола доминирует 1*H*-форма, их реакцию с ацетилхлоридом в бензоле при 0 °C, где образуется главным образом продукт 1-ацилирования, естественно рассматривать как $S_N2'$-про-



цесс. Перегруппировка в 2-ацетильное производное происходит при нагревании или под действием оснований. Другой способ синтеза 1-ацетил-1,2,3-триазолов состоит в реакции 2-триметилсилильных производных с ацетилхлоридом; механизм реакции, по-видимому, аналогичен $S_E2'$-процессу. 1,2,4-Триазолы дают при ацилировании 1-ацилпроизводные.



(34)

(61)

Имеются данные о *N*-галогенировании триазолов, при котором продукты этих реакций служат, по-видимому, интермедиатами *C*-галогенирования.

Электрофильное замещение по С-атомам колец триазолов исследовано недостаточно. Согласно расчетам π-электронной плотности триазолов в основных состояниях, выполненным методом SCF [12], первоначальная электрофильная атака 1,2,3-триазола должна направляться в положение 5, в случае 1*H*-бензотриазола — в положения С-4 и С-7; 1,2,4-Триазолы должны быть устойчивы к реакциям электрофильного замещения. Экспериментальные исследования подтвердили этот прогноз Наблюдаемую пассивность 1,2,4-триазола (и тетразолов) можно вывести из химических сдвигов сигналов протонов в спектрах ПМР в сторону слабых полей. Данные табл. 17.3.4 говорят о низкой электронной плотности на С-атомах кольца, но опираться на эти цифры нужно с осторожностью, так как в зависимости от условий реакции молекула может изменить характер.

При попытке хлорировать 1,2,3-триазол и его 2-метилпроизводное выделены только HCl-соли, но из 1-метил-1*H*-1,2,3-триазола получен 1-метил-4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол. Бромирование идет легче и дает в случае 1,2,3-триазола 4,5-дибромсоединение, а с избытком гипобромита — 1,4,5-трибромпроизводное. Электрофилы кислой природы реагируют лишь с трудом. Так, нитрование 2-фенил-2*H*-1,2,3-триазола в серной кислоте дает вначале *п*-нитрофенильное соединение; при дальнейшем нитровании происходит не очень активное замещение в гетероциклическом кольце. Преимущественно в фенильное кольцо идет и бромирование в

*Таблица 17.3.4. ПМР-спектроскопия азолов*

| Соединение | δ, млн$^{-1}$ ($CDCl_3$) |
|---|---|
| Пиразол | H-3(5) 7,61; H-4 * 6,31 |
| Имидазол | H-4(5) * 7,25; H-2 7,86 |
| 1,2,3-Триазол | H-4(5) * 7,90 |
| 1,2,4-Триазол | H-3(5) 8,30 |
| 1-Метилтетразол | H-5 9,25 |

* Обычное место электрофильной атаки.

присутствии сульфата серебра в серной кислоте. Диазосочетание удается только при наличии активирующих заместителей.

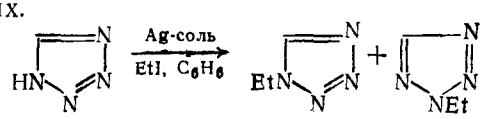
Бензотриазолы вступают в реакции электрофильного замещения в положениях 4 и 7; такая ориентация совершенно противоречит поведению бензимидазола и индазола, которые замещаются в положения 5 или 6.

При попытке нитрования 1,2,4-триазола обычно получают только азотнокислые соли; создается впечатление, что углеродные атомы цикла 1,2,4-триазола особенно устойчивы к электрофильной атаке.

### 17.3.6.4. Тетразолы

Ввиду резко выраженной дезактивации кольца под влиянием аннулярных атомов азота трудно предположить электрофильное замещение по С-5, но атака по атому азота допустима.

Алкилируют тетразолы чаще всего в основной среде, где реакционной частицей служит, вероятно, сопряженное основание. Как правило, образуются два изомерных алкилтетразола {схема (35)}, но для обобщений пока не хватает надежных экспериментальных данных.




(35)

Более подробное исследование показало, что метилирование 5-аминотетразола (в виде аниона) проходит преимущественно по N-1, но не по N-2, и в небольшой степени алкилируется также экзоциклическая аминогруппа.

При образовании четвертичных солей из 1- и 2-замещенных тетразолов входящая группа обычно направляется к N-4, хотя известны исключения.

В отличие от обычной ориентации алкилирования тетразолов ацилирование дает 2-ацил-2*H*-1,2,3,4-тетразолы. Эти соединения проявляют свойства очень активных ацилирующих агентов и вступают в реакции перестройки кольца, превращаясь в оксадиазолы {см. схему (53)}.

Замещение по атому С-5 происходит при действии на 1-фенилтетразол брома или ацетата ртути, но такие примеры редки. Интересно, что 5-фенилтетразол дает при нитровании 5-(*м*-нитрофенил)производное, хотя другие арилазолы, как правило, нитруются (в кислых средах) в *пара*-положение фенильного кольца [15]. *мета*-Нитрование преобладает только в случаях, когда исходное соединение уже замещено дезактивирующими группами (например, в случае 2-фенилимидазолдикарбоновой-4,5 кислоты). Результат превращения 5-фенилтетразола подтверждает значительный суммарный электроноакцепторный эффект четырех аннулярных атомов азота. В отличие от 5-фенилизомера 1- и 2-фенилтетразолы нитруются в *пара*-положение бензольного кольца.

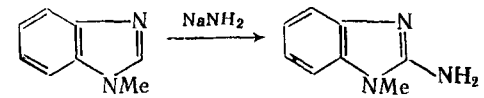


### 17.3.7. НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

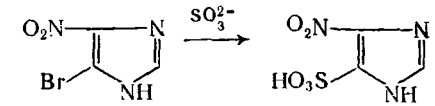
Не замещенные электроноакцепторными группами диазолы не особенно подвержены нуклеофильной атаке, но при введении в кольцо еще одного или нескольких атомов азота вероятность этих реакций повышается. Четвертичные соли азолов обычно чувствительны к нуклеофильной атаке, которая может заканчиваться замещением или разрывом кольца.

#### 17.3.7.1. Имидазолы и бензимидазолы

Имидазолы, не содержащие электроноакцепторных заместителей, реагируют с нуклеофилами медленно. Азольное кольцо бензимидазола заметно обеднено электронами, и с ним легко идут такие реакции, как галогенирование бензимидазолонов-2 и аминирование по Чичибабину (которое не идет с имидазолами) {схема (36)}. В последнем случае реакцию могут затруднять разветвленные заместители при N-1.

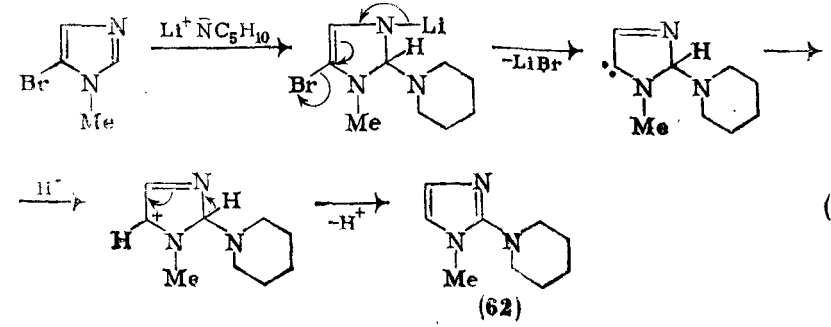



(36)




(37)

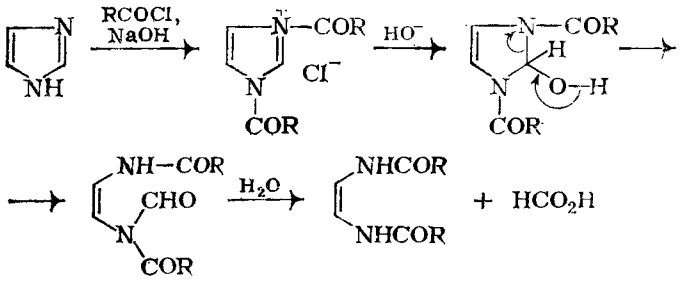
Атомы галогенов вытесняются только сильными нуклеофилами и при наличии в кольце электроноакцепторных групп. Так, 2-бром-1-метилимидазол не реагирует с пиперидином при 200 °С, в то время как 2-бром-1-метил-4-нитро- и 5-бром-1-метил-4-нитроимидазолы вполне реакционноспособны. При повышении нуклеофильности реагента (пиперидид лития в сухом эфире) конверсия 5-бром-1-метилимидазола в 1-метил 5-пиперидиноимидазол по типу нуклеофильного замещения составляет 25 %. Дальнейшие 16 % приходятся на долю 1-метил-2-пиперидиноимидазола (62) {схема (38)}, который, по-видимому, образуется в результате присоединения-отщепления [16].




(38)

(62)

Нуклеофильная атака часто заканчивается расщеплением кольца. В силу гидролитического расщепления особенно неустойчивы аминоимидазолы; четвертичные соли имидазолия под действием щелочей распадаются до первичных аминов. Если при получении бензоилимидазолов применять классическую методику Шоттен-Баумана, то раскрытие кольца дает 1,2-дибензамидоэтен {схема (39)}. Пятичленный цикл разрывается в результате атаки $^-OH$ на атом С-2 имидазолия, и эта реакция давно известна как расщепление Бамбергера. Активность атома С-2 к нуклеофильной атаке выражается и в кислом характере связанного с ним протона, который очень легко обменивается в растворе $D_2O$.

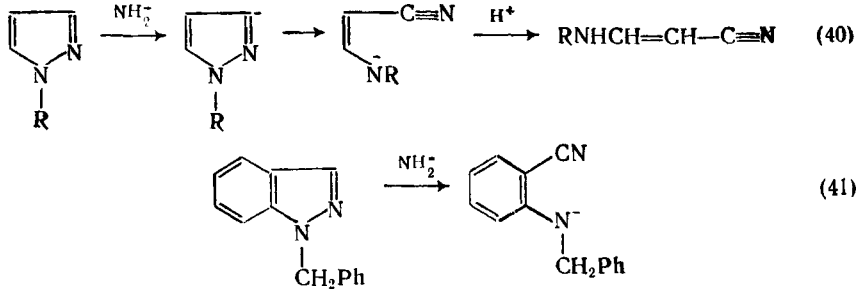



(39)

### 17.3.7.2. Пиразолы и индазолы

Атомы галогенов, связанные с ядром пиразола, чрезвычайно инертны и в обычных условиях не вступают в замещение. Галогенпиразолы успешно восстанавливаются в пиразолы красным фосфором и гидроиодной кислотой при 140—160 °С. Подвижность атомов галогена в 1-фенилпиразолах (реакции замещения) уменьшается в порядке: 5- > 4- > 3-, а активность различных галогенов возрастает в ряду: Cl < Br < I. Наличие электроноакцепторных групп заметно облегчает нуклеофильное вытеснение галогена. Четвертичные соли пиразола особенно активны в нуклеофильных реакциях; 3- и 5- галогензаместители этих соединений легко вытесняются различными нуклеофилами, в том числе гидроксильной, алкоксильной, амино-, алкиламино-, тиоалкильной и цианидной группами. В противоположность замещению галогена прямое аминирование пиразола (замещение водорода) провести не удается. Найдено, что амид натрия вызывает разрыв кольца (как при действии щелочей) или удаление *N*-арильной группы {схема (40)}. Аналогичное расщепление цикла происходит также при действии амида натрия на индазолы {схема (41)}. Нуклеофильное замещение водорода галогеном в ряду пиразола неизвестно, но хорошо описан обычный переход от аминогруппы к галогену через диазониевые соли. Иодзамещенные 1-метилпиразолы обменивают атомы иода в положениях 3, 4 и 5 на ацетиленовые группы; реакция катализируется медью. Многие хлор- и бромпиразолы получены из гидроксипиразолов или пиразолонов при реакции с галогенидами фосфора. Лучше всего замещение идет в положениях 5 и 3.



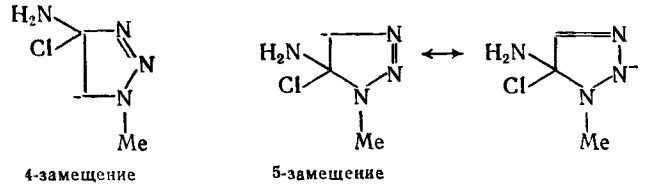



(40)

(41)

### 17.3.7.3. Триазолы

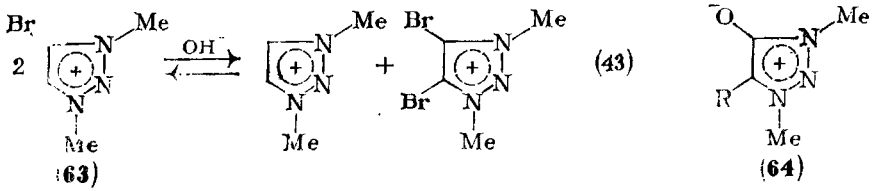
Прямое нуклеофильное аминирование триазолов, как и всех других азолов, неизвестно, но в этом ряду вполне возможен обмен галогена на аминогруппу. В 1-метил-1*H*-1,2,3-триазолах атом хлора замещается в положении 5, но не у С-4 {схема (42)}. Если этот процесс идет по бимолекулярному механизму присоединения-отщепления, то здесь более выгоден интермедиат 5-замещения, а не интермедиат 4-замещения. В соответствующих условиях могут образовываться продукты перегруппировки Димрота. Известно замещение галогена другими нуклеофилами, например тиольной и цианидной группой. Аналогичным образом, без каких-либо отклонений, проходят реакции нуклеофильного замещения с солями 1,2,4-триазолдиазония, хотя даже триазолы часто требуют активации электроноакцепторными заместителями или применением солей триазолия.




(42)

Интересно сочетание нуклеофильного гидроксилирования и электрофильного бромирования наблюдалось в реакциях солей 1,2,3-триазолия со щелочами. При обработке тозилата 4-бром-1,3-диметил-1,2,3-триазолия (**63**) 1 *M* раствором гидроксида натрия при 100 °С быстро устанавливается равновесие (43). Очевидно, тозилат (**63**) превращается в илид, который далее бромируется другой молекулой (**63**). После этого (**63**) и дибромсоединение вступают в нуклеофильное замещение уже с гораздо

меньшей скоростью, образуя 4-оксиды 1,3-диметил-1,2,3-триазолов (**64**), где R = H и Br соответственно {схема (43)}



(43)

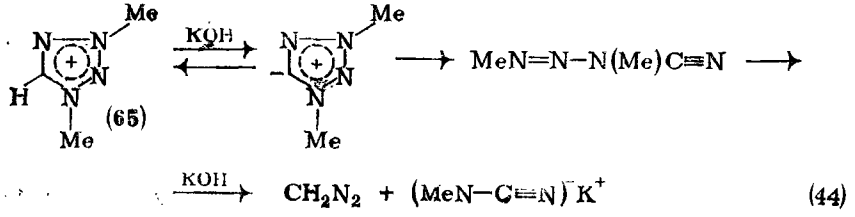
(**63**) (**64**)

Расщепление кольца в результате нуклеофильной атаки, обычно при действии щелочей, описано в разд. 17.3.6.3. Гидроксид-ион реагирует с 5-галоген-1-метил-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазолами с кинетикой второго порядка, замещая галоген или нитрогруппу, с образованием соответствующих оксотриазолинов в соотношении 30 : 1. Независимо от природы заместителя, 5-положение активнее положения 3. Соотношение продуктов реакции с алкоксид-ионом составляет 300—700 : 1.

### 17.3.7.4. Тетразолы

Нуклеофильная атака тетразолов с их тремя «пиридиновыми» атомами азота проходит много легче, чем с другими азолами. 5-Бром-1-метил-1*H*-1,2,3,4-тетразол и 5-бром-2-метил-2*H*-1,2,3,4-тетразол реагируют с пиперидином намного быстрее аналогичных бром-1,2,4- и 1,2,3-триазолов, бромимидазолов или бромпиразолов. При этом 5-бром-1-метилтетразол гораздо чувствительнее к нуклеофильной атаке, чем его 2-метилизомер. Для достижения сопоставимых скоростей необходимо различие в температуре на 120 °C. 5-Галогентетразолы и соли тетразол-5-диазония вступают в самые разнообразные реакции нуклеофильного замещения.

Соли тетразолия еще более активны при нуклеофильной атаке. Как и с другими солями азолиев, здесь возможно расщепление кольца; структура продуктов зависит от положения заместителей в исходном гетероцикле. Так, иодид 1-арил-4,5-диметилтетразолия расщепляется щелочью в метиламин и арилазид; 1,4-диэтилтетразолий дает азот и диэтилкарбодиимид; 1,3-диметилтетразолий (**65**) образует диазометан и метилцианамид калия, вероятно через стадию илида {схема (44)}.



(**65**)

(44)



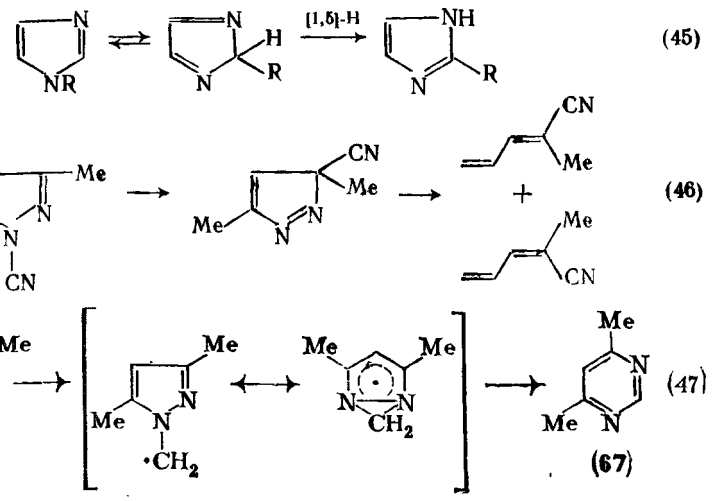
### 17.3.8. РЕАКЦИИ РАДИКАЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Сведения о радикальном замещении азолов скудны. Исследования в ряду имидазолов ограничиваются алкилированием и ацилированием. Если метильные (или алкильные) радикалы генерируют декарбоксилированием кислоты, то они направляются в положение С-2 имидазола. Выходы продуктов выше 50 % труднодостижимы. Конверсия при радикальном фенилировании также составляет лишь 10—20 %, а положение входящих заместителей меняется с варьированием условий реакции. Катион имидазолия преимущественно замещается по С-2 (как в реакциях радикального алкилирования); в реакциях нейтральной молекулы возрастает доля 5-фенилирования.

Радикальное алкилирование *пиразолов протекает* в очень ограниченной степени. При фенилировании 1-метилпиразола радикалами, генерированными термическим разложением бензоилпероксида или *N*-нитрозоацетанилида, образуется смесь 3-, 5- и 4-фенилпиразолов в соотношении 94: 5 : 1, конверсия составляет 10—20 %.

### 17.3.9. ПЕРЕГРУППИРОВКИ

Если исключить фотохимические и масс-спектрометрические перегруппировки, единственная реакция такого рода в ряду имидазолов (и бензимидазолов) это термическая перегруппировка 1-алкил- в 2-алкилимидазолы [17]. Эта реакция применяется в синтезе и, по-видимому, протекает через 1,5-сигматропную перегруппировку {схема (45)}. Аналогично проходит термическая перегруппировка 1-нитропиразолов в 3-нитропроизводные (см.



(45)

(46)

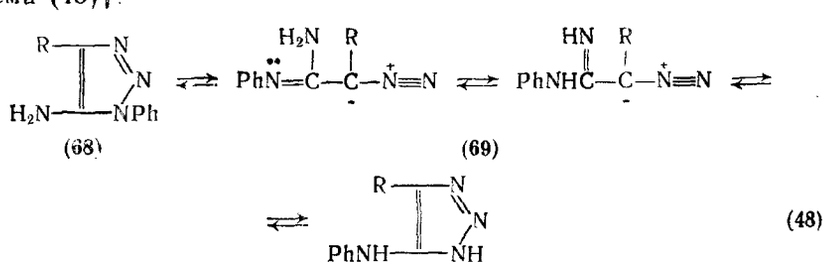
(**66**)

(47)

(**67**)

разд. 17.3.6.2). Сходным образом 3,5-диметил-1-цианопиразол (**66**) в жестких условиях (650 °C/0,05 мм рт. ст.) перегруппировывается в алкены {схема (46)}; в то же время пиразол очень устойчив к нагреванию 1,3,5-Триметилпиразол реагирует при 800 °C/0,05 мм рт. ст. иначе, образуя пиримидин (**67**) {схема (47)}.

Широко распространенная в химии гетероароматических соединений перегруппировка Димрота впервые наблюдалась в ряду триазола. При нагревании 1-замещенных 5-амино-1,2,3-триазолов (**68**) устанавливается равновесие [(через предполагаемый интермедиат диазоимин (**69**)] с 5-замещенным аминотриазолом (**70**) {схема (48)}.



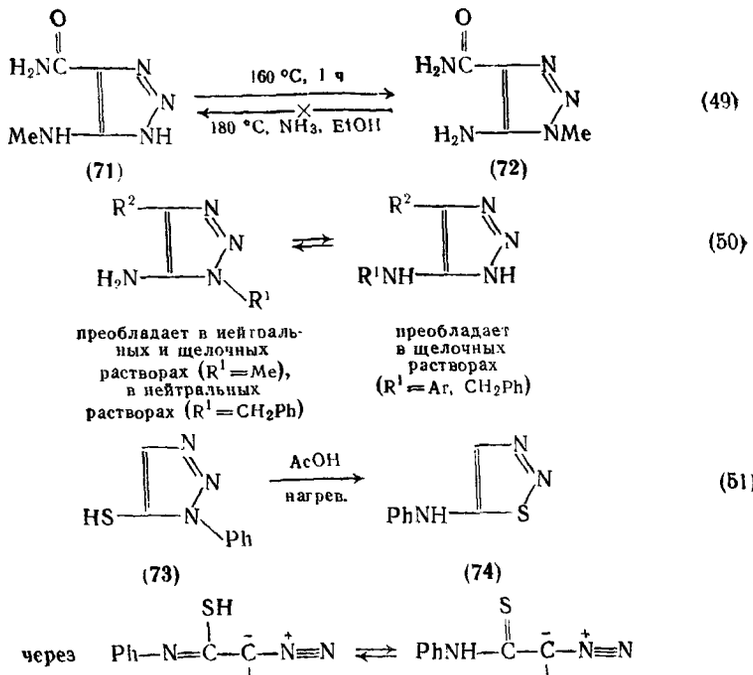
(48)

Несмотря на то, что равновесие устанавливается термически, на его положение влияет основность растворителя. С ростом основности растворителя в равновесной смеси растет концентрация триазола с более кислой NH-группой (**70**). Электроноакцепторные и объемные заместители сдвигают равновесие в сторону таутомера, в котором такие группы связаны с экзоциклическим атомом азота; алкильные группы сдвигают равновесие в сторону таутомера, где они находятся у циклического азота. Например, 5-метиламино-1,2,3-триазолкарбоксамид-4 (**71**) при нагревании при 160 °C в течение 1 ч полностью превращается в 5-амино-1-метил-1,2,3-триазолкарбоксамид-4 (**72**); обратная реакция не идет даже при 180 °C в щелочной среде {схема (49)}. Бензильная группа в нейтральных условиях ведет себя аналогично; в щелочных растворах равновесие сдвинуто в сторону замещенного в цикле соединения {схема (50)}.

5-Меркапто-1,2,3-триазолы (**73**) и 5-амино-1,2,3-тиадиазолы (**74**) взаимно превращаются друг в друга через перегруппировку Димрота {схема (51)}. Если соединения (**74**) нагревать в растворителе основного характера, то из них образуются триазолы; в кислой среде происходит обратный переход. Особенно легко реакция идет в случае 1-арил-1,2,3-триазолов, в то время как 1-метил-1,2,3-триазол перегруппировывается только при нагревании в соляной кислоте.

Столь же многочисленны примеры термической перегруппировки Димрота в ряду тетразола. Впервые это превращение было замечено в 1953 г., и тогда же установлено промежуточное образова-





(49)

(50)

(51)

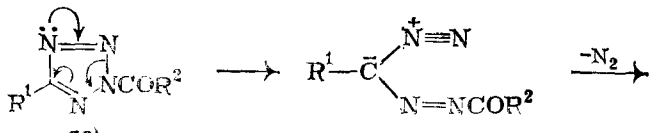
ние *C*-азидоформамидина («гуанилазида») (**75**) {схема (52)}. Заместители в кольце и растворители влияют на перегруппировку тетразолов так же, как и в ряду триазолов.

(52)

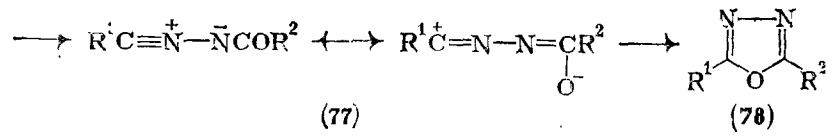
К описанным выше превращениям тесно примыкает и реакция перехода тетразолов в оксадиазолы при кипячении с уксусным ангидридом или ацилгалогенидами (непродолжительное нагревание с уксусным ангидридом иногда вызывает также и перегруппировку Димрота).

Реакция носит общий характер для различных 5-алкил-, арил- или -аминотетразолов и протекает через размыкание цикла в первоначально образующемся 2-ацил-2*H*-1,2,3,4-тетразоле (**76**) с образованием интермедиата, который с потерей азота

превращается в нитрил-имин (77). Циклизация нитрилимина дает оксадиазол (78) {схема (53)}. Показано, что стадией, определяющей скорость процесса, служит раскрытие кольца; электронодонор-



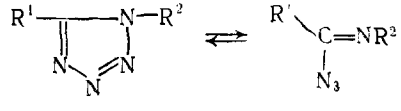
(75) (53)



(77) (78)

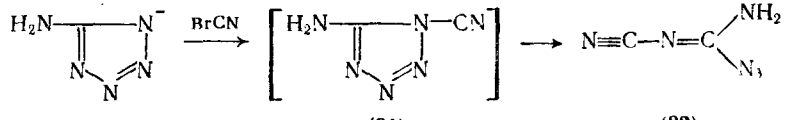
ные группы при С-5 и электроноакцепторные в ацильном остатке облегчают реакцию.

В принципе, 1,5-дизамещенные тетразолы могут существовать в виде циклических тетразолов (79) или в ациклической форме имидазидов (азидометинов) (80), представляя один из примеров кольчато-цепной таутомерии. Спектроскопические исследования позволяют экспериментально различать эти две формы, и по-видимому, общим правилом является, что соединения с арильной



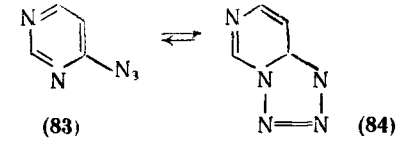
(79) (80)

группой при углероде и с заместителями при азоте (метоксильной или бензоильной группами) имеют строение имидазидов, а *С*-арилпроизводные с незамещенной NH-группой или замещенной алкильными и арильными остатками представляют собой циклические тетразолы. Это значит, что сильные электроноакцепторные группы у атома азота стабилизуют ациклическую форму. Введение таких акцепторных заместителей к атому N-1 5-аминотетразола вызывает разрыв кольца. Частный пример такого превращения



(81) (82) (54)

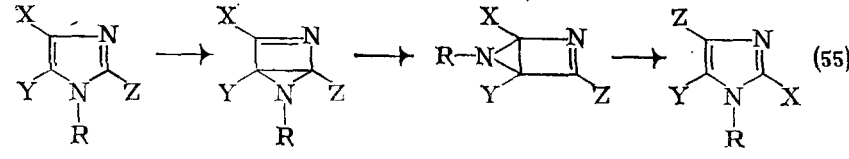
представляет реакция щелочных солей 5-аминотетразола с цианидбромидом. Промежуточный 5-амино-1-цианотетразол (81) легко раскрывает цикл, превращаясь в цианогуанилазид (82) {схема (54)}. Другой пример представляют 4-азидопиримидины (83), которые в некоторых растворителях существуют в виде тетразольного изомера (84).



(83) (84)

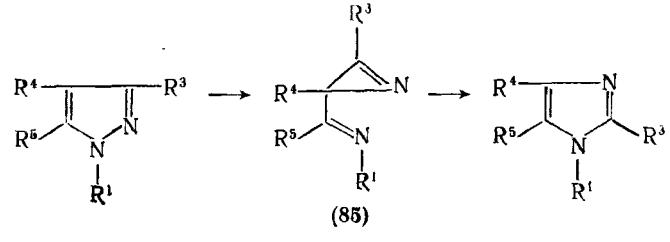
### 17.3.10. ФОТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Имидазолы нельзя превратить фотохимическим путем в пиразолы, но обратный переход возможен. Алкилимидазолы, однако, изомеризуются в другие алкилимидазолы. 1,4-Диметилимидазол и 1,2-диметилимидазол взаимопревращаются в *трет*-бутаноле, а 1,4,5-триметилимидазол дает 1,2,5-изомер во многих растворителях. Из 1,2,5-триметилимидазола в циклогексане получено, однако, менее 5% 1,4,5-изомера, так как в этой среде 1,2,5-соединение в основном разлагается. 1,2,4-Триметилимидазол фотохимически инертен. Возможный механизм этих превращений заключается в дисротаторной валентной изомеризации с последующим 1,3-сигматропным сдвигом и повторной дисротаторной изомеризацией {схема (55)}.

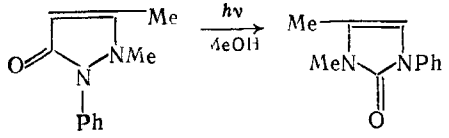


(55)

Уже отмечалось, что к числу самых важных фотохимических реакций азолов относится превращение пиразолов в имидазолы [18]. Реакция носит общий характер, но ее ингибируют электроноакцепторные заместители (например, 4-Cl, 1-COPh, 4-$NO_2$), в этих случаях образуются смолообразные продукты. По большей части эти превращения можно представить как раскрытие цикла с образованием азирина (85) с последующим замыканием нового кольца {схема (56)}. Если допустить существование таутомерии в *N*-незамещенных пиразолах, то такая последовательность выглядит как простой обмен положений N-2 и С-3. Похожие перегруппировки происходят в антипирине (86), из которого образуются



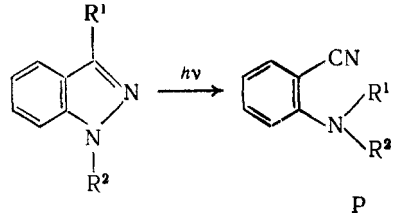
(85) (56)



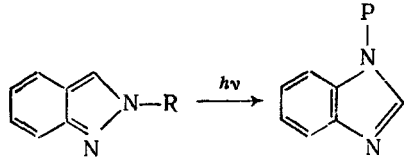
(86) (87) (57)

имидазолон-2 (87) {схема (57)} и продукты раскрытия цикла. 1-Алкилиндазолы при фотолитическом раскрытии кольца дают 2-алкиламинобензонитрилы, в то время как 2-алкилиндазолы с хорошим выходом перегруппировываются в 1-алкилбензимидазолы {схемы (58), (59)}. Эта реакция удивительно похожа на фотолиз антипирина.

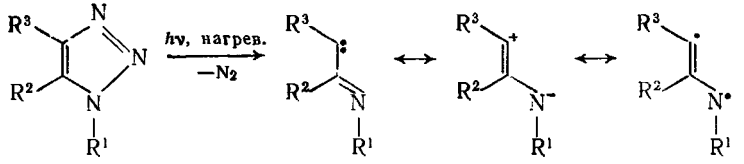
Известно несколько примеров фотохимической экструзии азота из кольца 1,2,3-триазола. Если азот уходит из 1*H*-триазола, то образующийся интермедиат можно представить в виде иминокар-



(58)



(59)



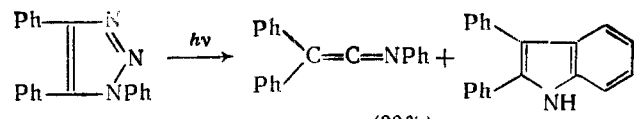
(60)

бена, цвиттериона или дирадикала {схема (60)}. Описано несколько типов дальнейшего превращения этого интермедиата. (а) Фотохимическая перегруппировка Вольфа, которая косвенно подтверждает синглетную карбеновую структуру интермедиата, (б) замыкание второго цикла с участием заместителя $R^1$ (при $R^1$ = фенил, бензоил или пиримидинил-2 {схема (61)}. (в) Сужение цикла с образованием 1*H*-азирина и его последующей перегруппировкой в 2*H*-азирин {схема (62)}.

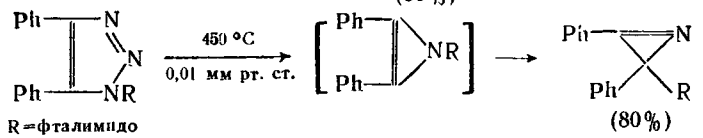
Очевидно, что реакция (в) выгоднее перегруппировки Вольфа, так как в этом случае не образуются кетенимины.

Известные данные о фотохимической устойчивости 2,4,5-трифенил-2*H*-1,2,3-триазола не следует распространять на остальные 2*H*-1,2,3-триазолы, поскольку, например, 2,4,5-триметил-2*H*-1,2,3-





(30%) (61)

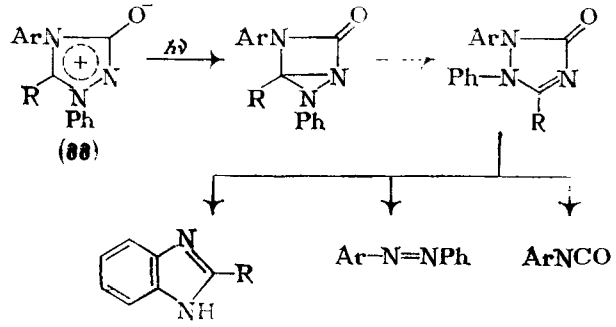


(80%) (62)

триазол при облучении в эфирном растворе дает ацетонитрил (22 %) и ряд других продуктов.

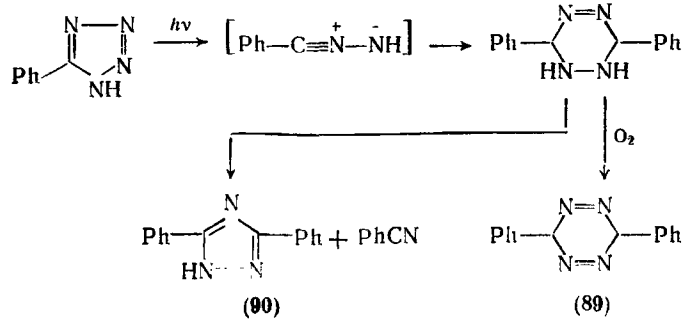
Фотолиз мезоионных 4-арил-1-фенил-1,2,4-триазолонов-3 (88) дает арилизоцианаты, азосоединения и бензимидазолы, которые, по-видимому, образуются из фрагмента PhN=C(R)N̈: {схема (63)}.

Фотолиз 5-фенилтетразола изучен подробнее. В диоксане или тетрагидрофуране продуктами служат азот и 3,6-дифенил-1,2-дигидро-1,2,4,5-тетразин, который в процессе обработки реакционной смеси окисляется в 3,6-дифенил-1,2,4,5-тетразин (89), а в качестве



(88) (63)

вторичных продуктов дает 3,5-дифенил-1,2,4-триазол (90) и бензонитрил {схема (64)}. Исследование меченных $^{15}N$ соединений показало, что интермедиат со структурой нитрилимина образуется при отрыве азота из положений 3 и 4 исходного 5-фенилтетразола.



(90) (89) (64)

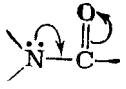
### 17.3.11. АЗОЛИДЫ И КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ ИМИДАЗОЛОМ ГИДРОЛИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

Азолиды составляют отдельный класс соединений, особенно интересный из-за подвижности их *N*-ацильной группы в реакциях сольволиза и гидрогенолиза, а также и в силу того, что некоторые из них участвуют в биологических процессах. *N*-Ацилазолы обычно получают реакцией азолов с галогенангидридами или ангидридами кислот в безводных растворителях. Впервые описанные Штабом в 1956 г., они проявили удивительно высокую реакционную способность в нуклеофильных превращениях, вполне сопоставимую с галогенангидридами и ангидридами. Химия этих соединений подробно рассмотрена в [2, 19]. Практическое значение азолидов связано с их применением в пептидном синтезе, где *N*-формил- и *N*-бензоилоксикарбонилимидазолы используются в качестве формилирующих и бензилоксикарбонилирующих агентов.

При сопоставлении скорости гидролиза различных азолидов (табл. 17.3.5) можно видеть, что с возрастанием числа атомов азота в цикле увеличивается и реакционная способность. Из сравнения изомерных азолидов следует, что меньшей активностью обладают соединения с последовательно расположенными в кольце атомами N (пиразолиды гидролизуются медленнее имидазолидов, 1,2,3-триазолиды медленнее 1,2,4-триазолидов). Электронная пара амидного атома в азолидах в отличие от других амидов включена в π-систему, поэтому карбонильный атом углерода несет частичный положительный заряд, с чем и связана восприимчивость к нуклеофильной атаке. Полоса карбонильного поглощения в ИК-спектрах *N*-ацилазолов расположена, как правило, в области более высоких частот (например, для 1-ацетилимидазола при 1747 $см^{-1}$) по сравнению с обычными частотами поглощения насыщенных алифатических кетонов (1705—1725 $см^{-1}$) и намного выше, чем частоты для дизамещенных амидов (1650 $см^{-1}$). Эти цифры показывают насколько мала роль сопряжения ацильной группы с атомом азота, входящим в ароматическую систему кольца (**91**). Скорость реакции возрастает под влиянием нециклических атомов азота в силу повышенной делокализации неподеленной электронной пары амида и в гетероциклах с аннулярными атомами азота, которые не могут иметь такую же электронную плотность, как в системе N—C—N.

*Таблица 17.3.5. Гидролиз азолидов* *

| Азолид | $k' \cdot 10^6$, $с^{-1}$ | $\tau_{1/2}$, мин |
|---|---|---|
| 1-Ацетилпиррол | → 0 | → ∞ |
| 1-Ацетилпиразол | 1,27 | 908 |
| 1-Ацетилимидазол | 28,1 | 41 |
| 2-Ацетил-1,2,3-триазол | 43,5 | 26,6 |
| 1-Ацетил-1,2,4-триазол | 180 | 6,4 |
| 2-Ацетилтетразол | > 2000 | > 0,5 |

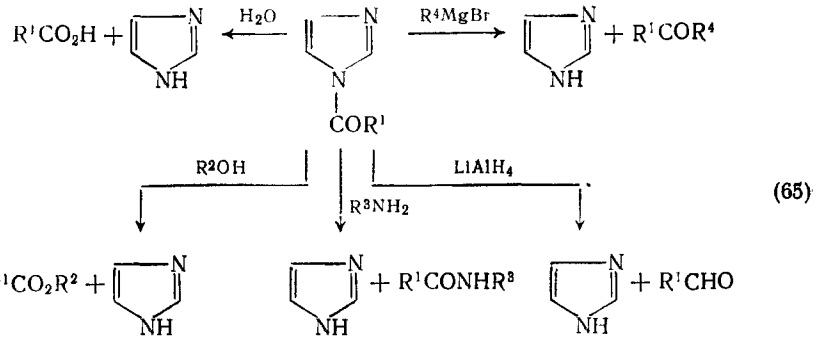


(**91**)

* Значения $k'$ и периода полураспада ($\tau_{1/2}$) при гидролизе *N*-ацетилазолов оценены по проводимости в воде при 25 °C и pH 7,0 [19].

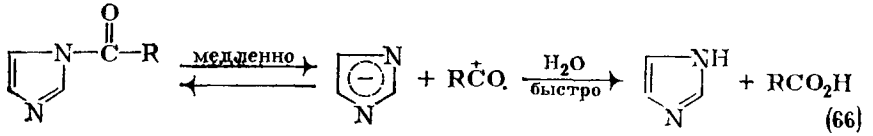


*N*-Ацилазолы служат ценными интермедиатами в синтезе кислот, сложных эфиров, амидов, альдегидов, кетонов, гидразидов, ацилгалогенидов и т. д. {схема (65)}.



(65)

Кинетическое исследование некоторых из этих нуклеофильных реакций показало, что аминолиз и алкоголиз протекают по бимолекулярному механизму присоединения-отщепления, как и нейтральный гидролиз имидазолидов арилкарбоновых кислот. Азолиды стерически затрудненных алифатических карбоновых кислот гидролизуются в воде, по-видимому, по механизму $S_N1$, хотя некоторые исследователи полагают, что гидролиз 1-ацетилимидазола является $S_N2$-процессом {схема (66)}.

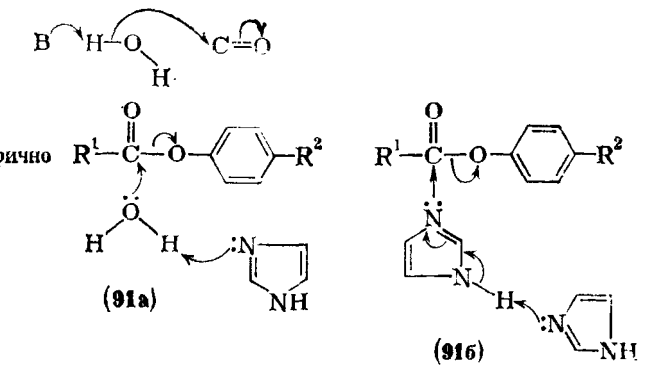


(66)

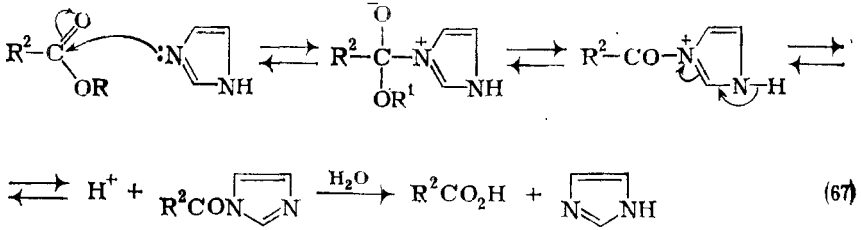
1-Ацетилимидазол можно получить энзиматически, вероятно по схеме (66а).

Ацетилфосфат + Кофермент А ⇄ Ацетилкофермент А + Фосфат
Ацетилкофермент А + Имидазол ⇄ 1-Ацетилимидазол + Кофермент А (66а)

Так как имидазолильная группа гистидинового остатка может функционировать подобно таким гидролитическим ферментам, как трипсин и химотрипсин, то имидазолы усиленно исследовались в качестве катализаторов гидролиза сложных эфиров. Установлено, что гидролиз может проходить по двум направлениям с участием *общего основного катализа и нуклеофильного катализа*. В случае общего основного катализа имидазол действует как




основание (B) и активирует молекулу воды в ее атаке на карбонильный атом углерода ацилированного соединения, после чего следуют такие же стадии, что и при обычном гидролизе гидроксид-ионом (**91а**). В других случаях в реакцию могут включаться молекулы имидазола, особенно при его высокой концентрации (**91б**). Свойство незамещенного имидазола функционировать как нуклеофильный катализатор является следствием промежуточного образования *N*-ацилимидазолов {(схема 67)}.



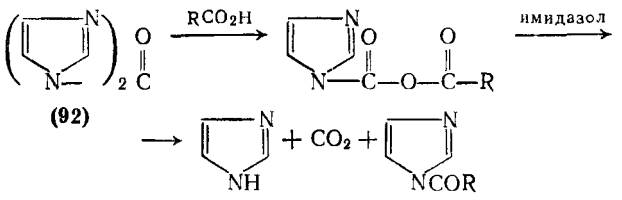
(67)

Гидролиз сложных эфиров с легко отщепляющимися остатками (например, *n*-нитрофенилацетатов) эффективно катализируется нейтральной молекулой имидазола, и чем выше основность этого имидазола, тем он эффективнее. Если же уходящая группа сложного эфира отщепляется труднее (например, в случае *n*-крезилацетата), активным началом служит анион имидазола, и имеет место общий основной катализ. Так, в случае имидазолов с $pK_a > 4$ ведущим является катализ анионом. В реакциях этого типа имидазол — гораздо более эффективный нуклеофил по сравнению с другими аминами, так как имидазол — третичный амин с минимальными стерическими трудностями и легкой делокализацией положительного заряда, что очень ускоряет нуклеофильное присоединение к карбонильной группе. Более того, 1-ацетилимидазол в водных растворах реакционноспособнее других амидов (см. табл. 17.3.5).

Реакция переацилирования между карбоновой кислотой и *N,N'*-карбонилдиимидазолом (**92**) дает важный путь выхода к



*N*-ацилимидазолам. Диазолид угольной кислоты (**92**) отличается очень высокой реакционной способностью по отношению к нуклеофильным реагентам из-за влияния двух электроноакцепторных групп с обеих сторон карбонильной функции. *N,N*-Карбонилдиимидазол (**92**) гидролизуется водой при 20 °C с энергичным выделением $CO_2$, но все же это кристаллическое соединение, и с ним намного легче работать, чем с фосгеном, применяемым для той же цели {схема (68)}. Варьируя нуклеофилы, реакцию переацилирования можно использовать в синтезе сложных эфиров, амидов, гидразидов, гидроксамовых кислот, пептидов, ангидридов, ацилгалогенидов, эфиров пероксикислот, *C*-ацилтрифенилфосфиналкенов и диацилпероксидов. Особенно хорошие выходы дает использование (**92**) в пептидном синтезе, где мягкие условия реакции, как правило (но не всегда), снижают степень рацемизации:

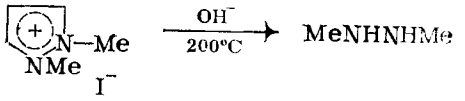


(**92**)

(68)

### 17.3.12. ЧЕТВЕРТИЧНЫЕ СОЛИ АЗОЛОВ

1-Замещенные имидазолы и пиразолы (см. разд. 17.3.5) образуют четвертичные соли по незамещенному атому азота. Строение этих солей подтверждается сплавлением со щелочами, при котором происходит полный распад кольца и образование 1,2-диалкилгидразинов {схема (69)}. Скорость этилирования 1-замещенных



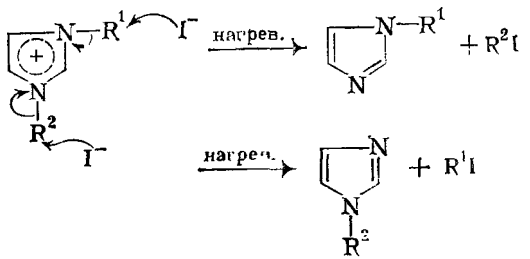
(69)

имидазолов этилиодидом следует ожидаемому порядку: 1-$CH_3$ > > 1-$CH_2C_6H_5$ > 1-$C_6H_5$. Естественно, что имидазолы с электроноакцепторными заместителями кватернизуются труднее.

Четвертичные соли по большей части гигроскопичны, растворимы в полярных и плохо растворимы в неполярных растворителях. Некоторые соли кристалличны, но многие имеют вид вязких жидкостей.

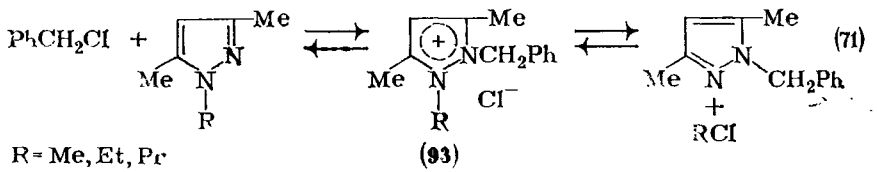
Кватернизация азолов повышает их чувствительность к нуклеофильной атаке, например в реакциях щелочного расщепления и нуклеофильного замещения (см. разд. 17.3.6). Значительный интерес к химии этих соединений вызван реакциями их термического или щелочного дезалкилирования. Термический процесс идет, по-видимому, через стадию нуклеофильного замещения ($S_N2$ или $S_N1$), которое в сильной степени зависит от стери-

ческих факторов. Обычно в виде алкилгалогенида уходит меньшая алкильная группа, но эта реакция {схема (70)} не столь проста, о чем говорит следующий порядок отщепления различных групп от солей имидазолия (в скобках указана относительная скорость; за единицу принята скорость отщепления метильной группы): аллил (2,8) > метил (1,0) > бензил (0,56) > этил (0,14) > бутил, пропил (0,04—0,09) > изопропил (0,01—0,03).




(70)

Фенильная и винильная группа не отщепляются, в силу сопряжения с гетероциклическим кольцом. Электроноакцепторные заместители ослабляют прилегающую связь азот-алкил; состав продуктов расщепления зависит, кроме того, от природы аниона. Реакция осложняется также за счет переалкилирования. При нагревании 1-алкилпиразолов (или имидазолов) с бензилхлоридом в открытом сосуде при 150 °C алкильная группа вытеснится бензильной. Образующаяся *in situ* четвертичная соль (93) разлагается по двум направлениям {схема (71)}; оба процесса обратимы, но из-за удаления более летучего алкилгалогенида в реакционной смеси накапливается 1-бензил-3,5-диметилпиразол {схема (71)}.



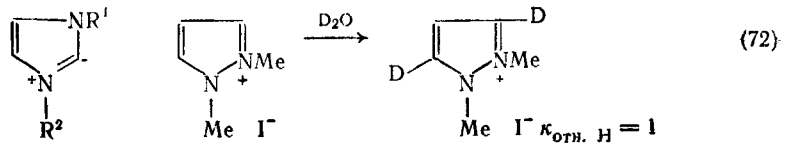
R = Me, Et, Pr

(93)

(71)

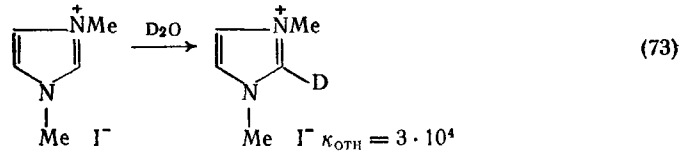
Эта реакция имеет важное синтетическое значение, так как служит методом деметилирования (замещающую бензильную группу можно удалить восстановительной или окислительной процедурой).

Другим следствием кватернизации является легкость потери некоторыми азолиевыми солями протона с образованием илидов. Через стадию илида (94) идет, например, очень быстрый обмен водорода при С-2 на дейтерий солей имидазолия. Подвижность этого протона может быть следствием нескольких причин: (а) резко выраженного *s*-характера связи С—Н (ср. кислотность ацетилена); (б) благоприятного индуктивного эффекта (по той же причине кислотность HCN выше, чем у ацетилена); (в) резонансной стабилизации илида. Соли пиразолия обменивают протон в цикле гораздо медленнее, так как соответствующий илид стабилизуется значительно труднее илидов имидазолия, где возникающий карбанионный центр локализован между двумя соседними атомами азота {схемы (72), (73)}.



(94)

(72)



(73)

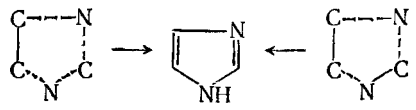
### 17.3.13. МЕТОДЫ СИНТЕЗА

#### 17.3.13.1. Имидазолы и бензимидазолы

Отсутствие широко применимых общих методов синтеза имидазолов и бензимидазолов стало уже нетерпимым [4]. Некоторые из обычных приемов синтеза представлены на схемах (74)—(77).

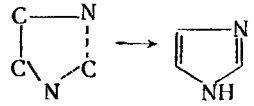
По первому пути {схема (74)} шло большинство ранних методов синтеза имидазола. Они включают образование связей 1,5-, 2,3-, 3,4- (и иногда 1,2-). Все реакции этого типа страдают недостатками, например трудностью получения исходных веществ, низкими выходами, и по большей части приводят к смеси продуктов.

Один из способов использует реакцию α-дикарбонильных соединений с аммиаком. Так, при действии водного аммиака на бензил получают 2,4,5-трифенилимидазол (95), прежде называемый лофином {схема (78)}. По-видимому, аммиак расщепляет связь между двумя СО-группами бензила, из которого образуются бензальдегид и бензоат аммония (последний в условиях реакции часто дегидратируется в бензамид). Конденсация бензила, бензальдегида и двух молекул аммиака приводит далее к лофину. Несимметричные дикарбонильные соединения дают в сходных условиях смеси имидазолов. Пирувальдегид, очевидно, расщепляется под действием основания на ацетальдегид и формальдегид, так как при реакции с аммиаком образуются примерно равные количества 4-метил- и 2,4-диметилимидазола. Вместо α-дикетонов можно использовать ацилоины (α-гидроксикарбонильные соединения), обычно в присутствии какого-нибудь окислителя. Например, углеводы превращают в имидазолы действием аммиака в присутствии воздуха или солей меди(II). Однако при этом образуются также разнообразные продукты щелочного расщепления, и потому синтетическая ценность реакции ограничена получением 4-метил- и 4-гидроксиметилимидазолов [20].

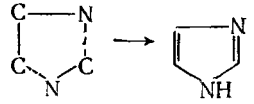


(74)

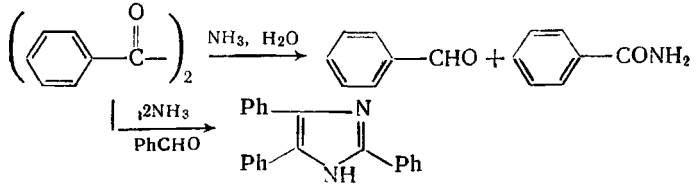
(75)



(76)



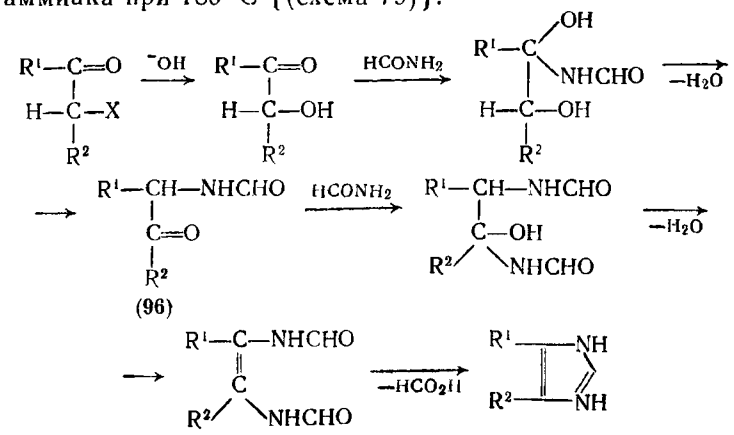
(77)



(78)

(95)

Большим достижением современных исследований является «формамидный синтез», разработанный Бредереком и Тайлигом [21]. При взаимодействии формамида с α-дикетонами, α-гидрокси-, α-галоген- или α-аминокетонами, сложными эфирами α-гидроксикетонов или (в восстановительной среде) α-оксиминокетонами образуются (обычно с хорошим выходом: 40—90 %) имидазолы. Незамещенный имидазол получают с выходом 60 % нагреванием смеси бромацетальдегида (в виде его гликольацеталя), формамида и аммиака при 180 °С {(схема 79)}.



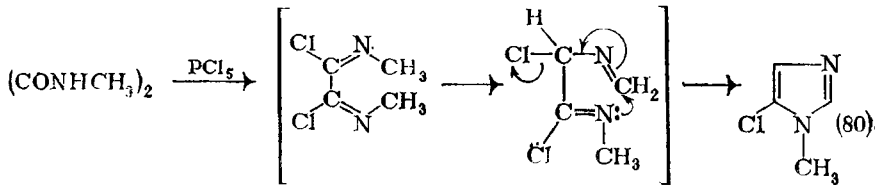
(96)

(79)



α-Формамидокетон (**96**) можно выделить; при его конденсации с формамидом получается имидазол. В этих реакциях необходим большой избыток формамида или аммиака, иначе главным продуктом оказываются оксазолы. К сожалению, здесь активен только формамид (иногда также ацетамид); другие амиды не реагируют, поэтому синтез в основном ограничен рамками 2-незамещенных имидазолов. Трудности получения соответствующих замещенных α-дикетонов или ацилоинов частично можно обойти конденсацией альдегидов с пропандитиолом-1,3; образующийся устойчивый анион дитиана можно превратить в любое необходимое исходное соединение.

Путь по схеме (75) применяют для замыкания 1,2- и 1,5-связей. По старому способу Валлаха *N,N'*-дизамещенные оксамиды обрабатывают пентахлоридом фосфора и полученные хлорсодержащие соединения восстанавливают гидроиодной кислотой в 1-замещенные имидазолы {схема (80)}.



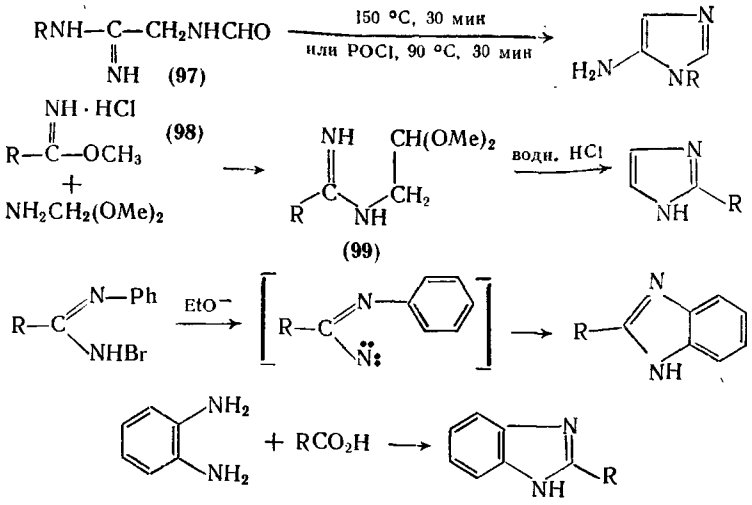
(80)

Амидины формилглицина (**97**) циклизуют в 5-аминоимидазолы нагреванием или при действии хлороксида фосфора {схема (81)}. Иминоэфиры (**98**) конденсируют с диметилацеталем аминоацетальдегида в гидрохлорид амидина (**99**), который далее превращают в имидазол {схема (82)}.

Циклизация *N*-галогензамещенных амидинов в бензимидазолы (в присутствии этилата натрия), по-видимому, идет через промежуточное образование нитрена {схема (83)}.

Для замыкания 1,2- и 2,3-связей {см. схему (76)} исходят из алкилендиамина (или арилдиамина) и соответствующей карбоновой кислоты, спирта или альдегида; синтез идет обычно при высокой температуре в присутствии такого дегидрирующего агента, как $Pt/A_2O_3$. При получении имидазолов возникают экспериментальные сложности, но синтез бензимидазолов идет легко {схема (84)}, например незамещенный бензимидазол образуется из *о*-фенилендиамина и муравьиной кислоты при 100 °С за 2 ч с выходом 83 %. Вместо фенилендиамина можно исходить из *о*-нитроанилинов, работая в восстановительной среде. Циклизацию часто ведут в присутствии таких восстановителей, как оксалаты металлов, пентакарбонил железа, триэтилфосфит или хлорид титана. Восстановление гидразингидратом в этаноле в присутствии никеля Ренея дает до 65 % бензимидазолов.

Большой труд был вложен в разработку синтеза 5,6-диметилбензимидазола и его 1-гликозильного производного, интересных в



(81)

(82)

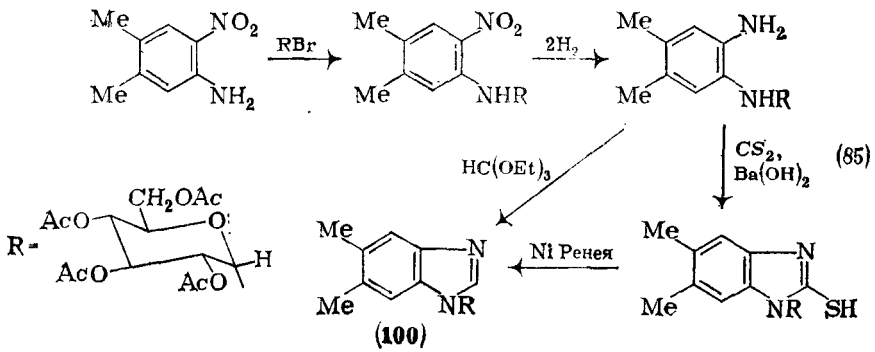
(83)

(84)

связи с витамином $B_{12}$. Эти соединения отличаются высокой физиологической активностью. Ацетилированное гликозильное производное (**100**) получают по схеме (85).

С *о*-фенилендиамином реагируют даже кетоны. В качестве первичных продуктов образуются бензимидазолины (из диарилкетонов — основания Шиффа), которые при нагревании ароматизуются.

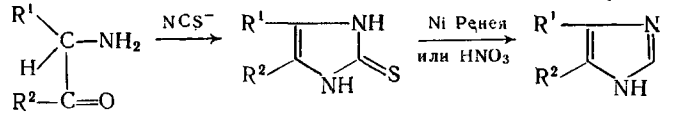
Важную группу методов получения имидазолов объединяет серия реакций с замыканием 1,5- и 2,3-связей {схема (77)}; она показана на примере синтеза Марквальда — конденсации α-аминокетонов с цианатами, тиоцианатами или изотиоцианатами. Образующиеся 3*H*-имидазолоны-2 или 3*H*-имидазолтионы-2 превращают в имидазолы окислением или дегидрированием. Как и во всех рассмотренных выше случаях, значительные трудности связаны с получением исходных α-аминокарбонильных соединений; часто их получают восстановлением α-аминокислот. Окислительное детионирование, по-видимому, идет через стадию неустойчи-



(85)

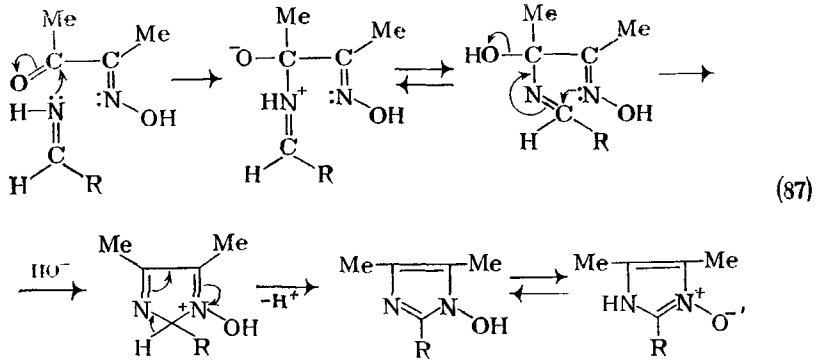


вой сульфиновой кислоты, которая чрезвычайно легко теряет $SO_2$. Чаще всего с этой целью применяют никель Ренея {схема (86)}.



(86)

Другой вариант реализации схемы (77) приводит к *N*-оксидам имидазолов, которые нельзя получить прямым окислением гетероцикла. Эти реакции основаны на взаимодействии альдоксимов или альдиминов с изонитрозокетонами. В неполярных растворителях преимущественно образуются таутомерные *N*-оксидам *N*-гидроксимидазолы, но с повышением полярности среды количество *N*-оксидов в продуктах реакции увеличивается {схема (87)}. Другие, более частные методы синтеза имидазолов подробно рассмотрены в [4,6].

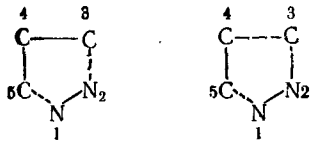


(87)

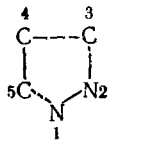
### 17.3.13.2. Пиразолы и индазолы

В ряду пиразолов и индазолов [3] (в отличие от 1,3-диазолов) разработано несколько общих путей синтеза этих соединений. Два главных маршрута построения пиразольного цикла основаны на замыкании 1,5- и 2,3-связей (**101**) или связей 1,5- и 3,4- (**102**). Схема (**101**) до некоторой степени напоминает синтез индазолов при замыкании связи между атомом N-1 и арильным кольцом (**101а**); схему (**102**) можно сравнить со способом получения индазола замыканием 2,3-связи (**101б**).

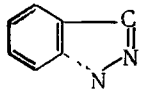
Классический синтез пиразола [по пути (**101**)] состоит в присоединении гидразина, монозамещенных гидразинов или гидроксиламина к 1,3-дикарбонильным соединениям или их предшественникам. Интермедиатами этой реакции являются кетоксимы или гидразоны. Из несимметричных дикарбонильных соединений и гидроксиламина или монозамещенных гидразинов часто образуются смеси изомерных пиразолов {например, по схеме (88)}. Дополнительная трудность заключается в том, что исходные дикарбонильные соединения обычно получают конденсацией Кляйзена, и она также может давать смеси продуктов.



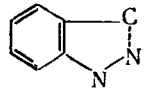
(101)



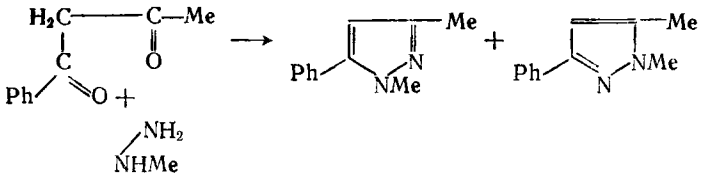
(102)



(101а)

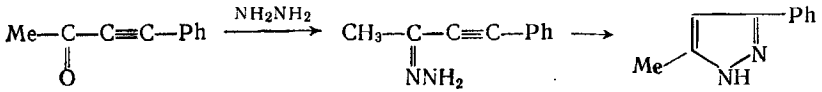


(101б)

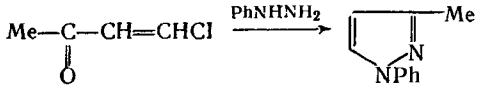


(88)

Иногда такие смеси принимали за индивидуальные соединения, и это приводило к неверным характеристикам для некоторых пиразолов. Ацетали 1,3-дикарбонильных соединений легко гидролизуются в кислой среде, и таким образом в этих условиях могут быть превращены в пиразолы, например тетраалкилацетали малондиальдегида при реакции с солями гидразина дают незамещенный пиразол. Вторую карбонильную группу исходного кетосоединения можно заменить другой ненасыщенной функцией, используя, например, α,β-этинилкетоны, β-хлорвинилкетоны. Образующиеся гидразоны во многих случаях прямо циклизуются в пиразолины (особенно галогенпиразолины), которые в условиях реакции ароматизуются в пиразолы {схемы (89), (90)}.



(89)



(90)

Из-за конкуренции двух процессов — образования гидразона и присоединения гидразина к ненасыщенному звену с малой электронной плотностью — здесь также часто образуются смеси изомеров. Предпочтительное направление синтеза предсказать трудно; оно зависит от природы реагентов, растворителя и температуры.

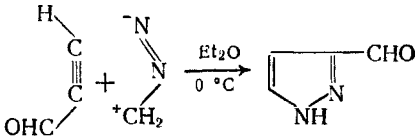
В аналогичных синтезах индазолов исходят из гидразонов *орто*-замещенных ароматических альдегидов и кетонов. Если *орто*-положение занимает атом галогена, циклизацию проводят при высокой температуре в присутствии карбоната, чтобы ускорить элиминирование галогеноводорода {схема (91)}. Возможно



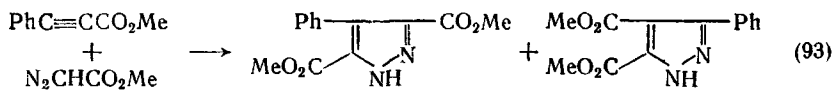
аналогичное элиминирование и других *орто*-заместителей, например алкоксидной и нитрогруппы.

(91)

Синтезы пиразолов по схеме (102) охватывают реакции 1,3-диполярного присоединения диазоалканов к ацетиленам, активированным электроноакцепторными заместителями у тройной связи. Диазоалканы можно рассматривать как соединения с двумя типами реакционной способности — электрофильной (положение 1) и нуклеофильной (положение 3). Из метилового эфира фенилацетиленкарбоновой (фенилпропиоловой) кислоты и метилового эфира диазоуксусной кислоты примерно в равных количествах образуются оба возможных изомерных пиразола {схема (93)}. Ацетилены можно заменить алкенами, замещенными какой-нибудь легко отщепляющейся группой. Таким способом из алифатических диазосоединений и β-хлорвинилкетонов получают 3-ацилпиразолы (через стадию нестойких 4-хлорпиразолинов).



(92)

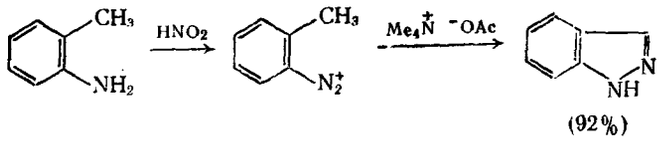


(93)

Для построения циклической системы индазола [3, p. 294] чаще всего применяют диазотирование соответствующих *орто*-алкилзамещенных анилинов {схема (94)}. Из производных *о*-толуидина активнее других реагируют нитрозамещенные. Циклизацию толуидина, не содержащего нитрогруппы, лучше всего вести в щелочных средах, где легче идет ее начальная стадия — элиминирование протона от метильной группы. Вступают в циклизацию и диазотированные *о*-аминокетоны и *о*-аминонитрилы; такие реакционные смеси далее обрабатывают восстановителями. Несколько схожие превращения происходят с азосоединениями, а также при нагревании *N*-нитрозо-*о*-толуидинов {схема (95)}.

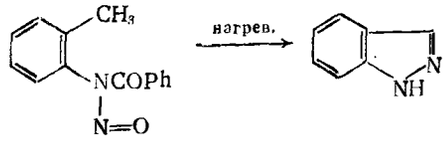
*орто*-Метилзамещенные азопроизводные легко циклизуются при нагревании с нитрозосоединением и карбонатом натрия. Нитрогруппа в *пара*-положении к метильному заместителю облегчает реакцию образования 2-замещенного индазола {схема (96)}.

В химии индазола (но не пиразола) важное место занимают методы синтеза, основанные на замыкании связи N—N. На схеме (97) в качестве примера представлен синтез 2-арилиндазолов восстановительной циклизацией *о*-нитробензиланилинов.

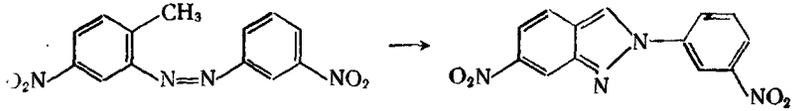


(94)

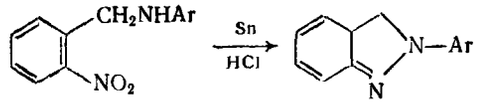
(92%)



(95)

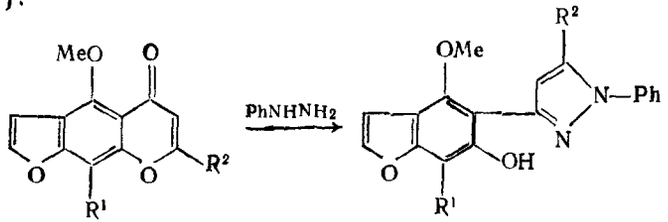


(96)



(97)

Иногда источником пиразолов служат другие гетероциклические соединения. Ароматизация пиразолинов уже отмечалась выше. Пиразолы образуются при реакции сиднонов с ненасыщенными соединениями или из γ-пиронов и гидразинов. Последняя реакция идет с раскрытием цикла пирона; в нее вступают также хромоны, флавоны, флаваноны и их сернистые аналоги {схема (98)}.

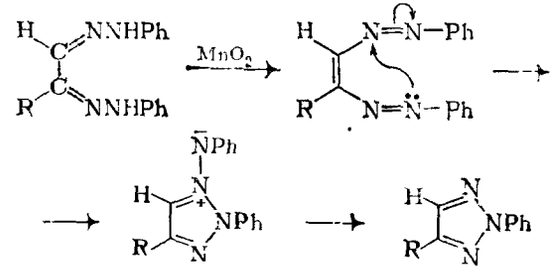


(98)

### 17.3.13.3. 1,2,3-Триазолы и бензотриазолы

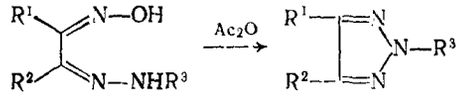
Методы образования цикла триазолов [5, 22], несмотря на некоторые трудности классификации, также можно разбить на несколько основных групп: образование 1,2-связи (**103**); образование 1,5- и 3,4-связей (**104**); образование 1,2- и 4,5-связей (**105**).

Связь N—N, в частности, образуется при синтезе 2*H*-1,2,3-триазолов из бисарилгидразонов α-дикетонов [метод (**103**)]. Реакция носит общий характер, и ее очень широко используют для получения «озотриазолов» сахаров из озазонов. Такие озатриазолы способны легко распадаться до 2*H*-1,2,3-триазолов; этим методом получил первые моноциклические триазолы Пехман в 1888 г. Возможный механизм реакции показан на схеме (99). Реакция требует *использования окислительного агента*, в качестве которого применяют соли меди (II), диоксид марганца, иод, оксид ртути или кислый раствор бихромата. Аналогично триазолы



(99)

получают внутримолекулярным отщеплением воды от соседних гидразонной и оксимной группировок {схема (100)}. В присутствии окислителя реакция приводит к *N*-оксидам 1,2,3-триазолов. При окислении бисгидразонов α-дикетонов образуются 1-амино-1*H*-1,2,3-триазолы. К сожалению, здесь необходимо строгое соблюдение условий реакции, иначе гидразон полностью окислится до соответствующего ацетилена. Частичным решением проблемы



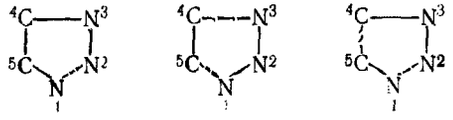
(100)

является использование *n*-толуолсульфонилгидразонов (**106**), которые циклизуют в кислой или основной среде {схема (101)}, однако при этом иногда образуются два изомерных продукта, а в некоторых случаях циклизации в условиях основного катализа дает еще и алкины.

1*H*-Триазолы и незамещенные 1,2,3-триазолы можно получать прямым замыканием цикла α-диазоиминов и α-диазоамидов. Диазоимины генерируют *in situ* действием α-диазокетонов на амины {схема (102)}.

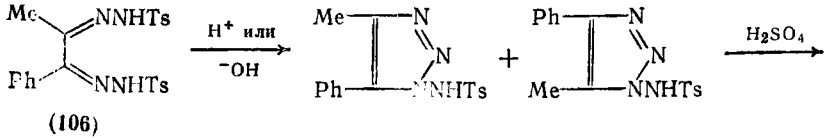
Бензотриазолы обычно получают замыканием цикла *о*-аминодиазониевых солей, *о*-аминоазосоединений или в окислительной среде из *о*-аминогидразинов. Можно исходить также из *о*-нитросоединений, но вести синтез в присутствии восстановителя {схема (103)}.

Метод (**104**) охватывает реакции азидов с разнообразнейшими функциональными соединениями — ацетиленами, соединениями с активной метиленовой группой, алкоксидами, α-ацилиламидами фосфора, енаминами, эфирами енолов и некоторыми

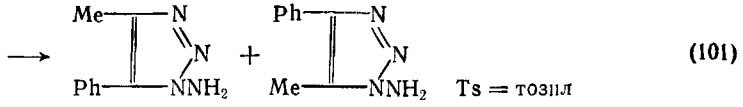


(103) (104) (105)

замещенными алкенами. В перечень реакционно способных азидов входят алкил- и арилазиды, триметилсилилазид, азид натрия, сульфонилазиды и алкоксикарбонилазиды.

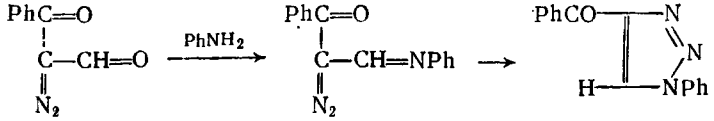


(106)

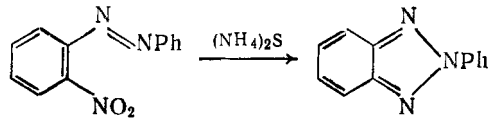


(101)

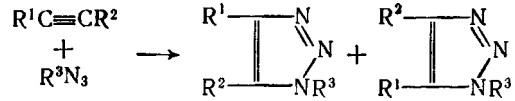
Ts = тозил



(102)



(103)

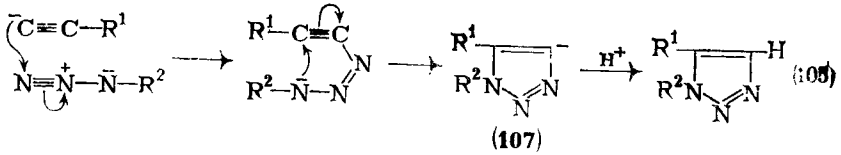


(104)

Принято, что ацетилены реагируют с азидами по механизму синхронного 1,3-диполярного присоединения; в препаративном отношении метод неудобен. Прежде всего, многие реакции идут только при повышенной температуре, что может приводить к разложению (часто со взрывом!) азида. Из несимметричных ацетиленов обычно образуются два изомерных продукта {схема (104)}. Региоспецифичность реакции поддается некоторым обобщениям: электроноакцепторные группы обычно занимают положение 4, электронодонорные — положение 5; объемистые заместители чаще всего занимают пространственно менее затрудненное положение 4. Региоспецифичный синтез 5-замещенных триазолов из терминальных ацетиленов иногда удается провести, применяя гриньяровские реагенты или ацетилиды в мягких условиях. В последнем случае реакция идет не по механизму термического 1,3-диполярного присоединения, а скорее как нуклеофильная атака ацетиленового аниона на терминальный атом N в азидокомпоненте с последующей 1,5-анионной циклизацией в анион триазолила (**107**) {схема (105)}. Этому же маршруту, а не механизму 1,3-диполярного присоединения, следуют, по-видимому, реакции с участием азотистоводородной кислоты или азида натрия.

Активные метиленовые соединения конденсируются с азидами в присутствии оснований в качестве катализатора с образованием 1*H*-1,2,3-триазолов. Это самый удобный путь к производным, со-

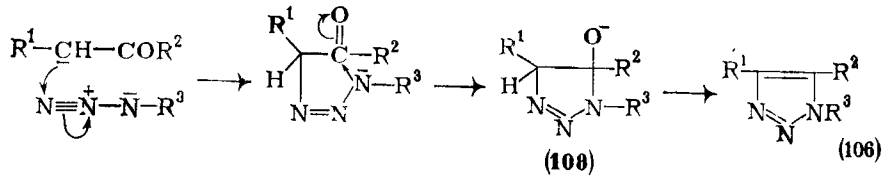




(105)

(107)

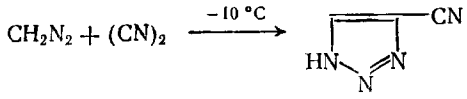
держащим 5-гидрокси- или 5-аминогруппу и арильный или карбонильный заместитель при С-4. Общий механизм, очевидно, включает образование промежуточного триазолина (**108**), который далее ароматизуется {схема (106)}.



(108) (106)

Другой пример 1,3-диполярного присоединения представляет образование 1,2- и 4,5-связей {метод (**105**)}. Диазоалканы реагируют с такими активными нитрилами, как дициан, галогенцианы и эфиры циановой кислоты {схема (107)}. С менее реакционноспособными нитрилами необходимы катализаторы типа алюминийалкилов.

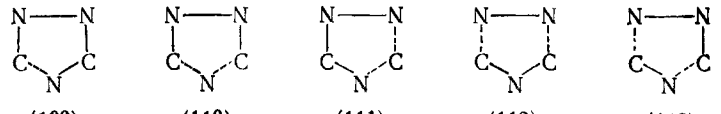
Синтезы триазолов путем перегруппировки или расщепления других гетероциклических систем рассмотрены в [5, 22].



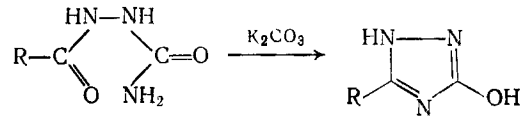
(107)

### 17.3.13.4. 1,2,4-Триазолы

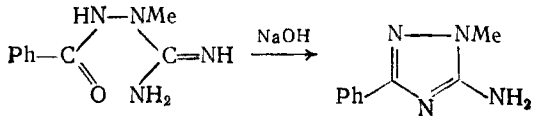
Основные методы синтеза [22] включают образование 3,4-связи (**109**); образование 3,4- и 4,5-связей (**110**); образование 2,3- и 3,4-связей (**111**); образование 1,5- и 2,3-связей (**112**); образование 1,5- и 3,4-связей (**113**).



(109) (110) (111) (112) (113)

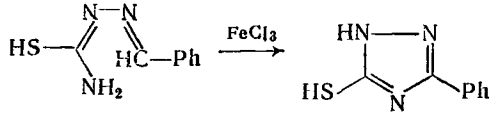


(109)



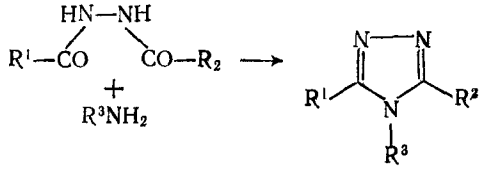
(110)

Один из самых популярных способов синтеза 1,2,4-триазолов — метод (**109**), внутримолекулярная конденсация ацилированных семикарбазидов, тиосемикарбазидов или аминогуанидинов в щелочной среде {схемы (109), (110)}. В кислых условиях ацилтиосемикарбазиды превращаются главным образом в тиадиазолы, а не в триазолы, однако известно и несколько полимеров успешного синтеза. Окислительная циклизация тиосемикарбазона бензальдегида (**114**) приводит к меркаптотриазолу {схема (111)}. В некоторых случаях замыкание кольца можно вызвать термически.




(**114**) (111)

Примером методики (**110**) является интермолекулярная конденсация диацилгидразинов с аминами. Метод ценен тем, что приводит к 4-замещенным 4*H*-1,2,4-триазолам. Циклизация идет в присутствии дегидратирующих агентов или при нагревании {схема (112)}.




(112)

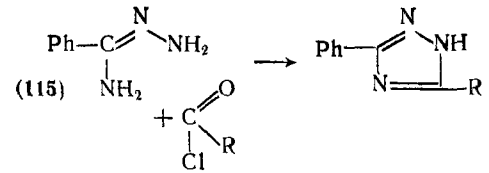
2,3- и 3,4-связи образуются [метод (**111**)] при реакции амидразонов (**115**) или гидразидинов с такими карбонильными соединениями, как ацилхлориды или ацилангидриды {схема (113)}. По такому же типу идет самоконденсация фенилбензимидразона (**116**) с образованием смеси дифенилтетразина (**117**) и 3,4,5-трифенил-1,2,4-триазола (**118**) {схема (114)}.

При действии гидразинов на диациламины в слабокислой среде замыкаются 1,5- и 2,3-связи [метод (**112**)] и образуются 1,2,4-триазолы (реакция Эйнхорна-Бруннера) {схема (115)}. Реакция, по-видимому, носит общий характер и особенно хороша тем, что несимметричные диациламины дают не смеси изомеров, а индивидуальные триазолы. Кроме того, в нее можно вводить соответствующие тиоацильные или иминосоединения.

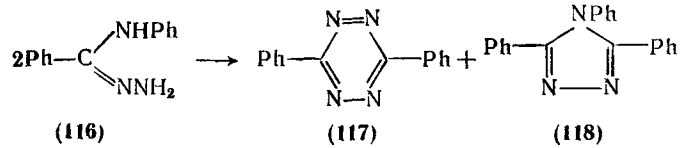
Высокотемпературная конденсация гидразидов с аминами в отсутствие растворителей (реакция Пеллиццари) приводит к 1,2,4-триазолам в результате замыкания 1,5- и 3,4-связей [метод (**113**)]. Процесс осложнен конкурентной дегидратацией амида и иногда арильным обменом между амидом и гидразидом {схема (116)}.

Кроме чисто синтетических путей 1,2,4-триазолы можно получить, используя некоторые молекулярные перегруппировки, например сужение цикла тетразинов и пиролиз 5-замещенных тетразолов.

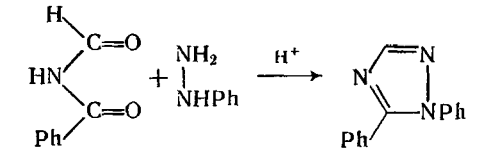




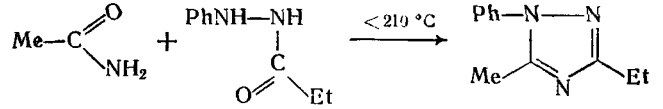

(113)




(114)



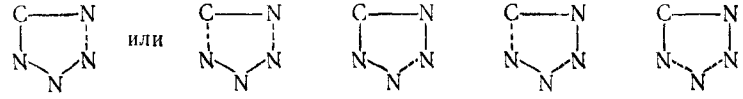

(115)




(116)

## 17.3.13.5. Тетразолы

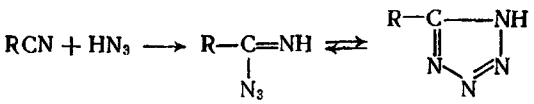
Основные методы синтеза тетразолов [23] можно классифицировать на несколько групп: образование 1,2-связи (или 1,2- и 4,5-связей) (**119**); образование связи 2,3- (**120**); образование связей 2,3- и 4,5- (**121**); образование 2,3- и 3,4-связей (**122**).




(**119**) (**120**) (**121**) (**122**)

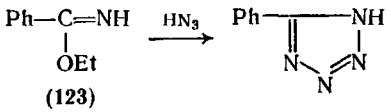
По методу (**119**) к соединению с кратной связью азот-углерод (например, цианидам, цианатам, тиоцианатам, карбодиимидам) прибавляют азотистоводородную кислоту или азид. Первоначально здесь, по-видимому, образуются имидазиды; эти интермедиаты циклизуются в тетразол {схема (117)} (о таутомерии «имидазид-тетразол» см в разд. 17.3.9). 5-Алкилтетразолы образуются с высокими выходами, хотя для завершения реакции иногда требуется несколько дней. Трудностей работы с растворами азотистоводородной кислоты можно избежать, если генерировать ее *in situ* из азида натрия или заменить использованием азида аммония.

Общим методом синтеза 1-монозамещенных или 1,5-дизамещенных тетразолов служит реакция имидхлоридов с азидами. На



(117)

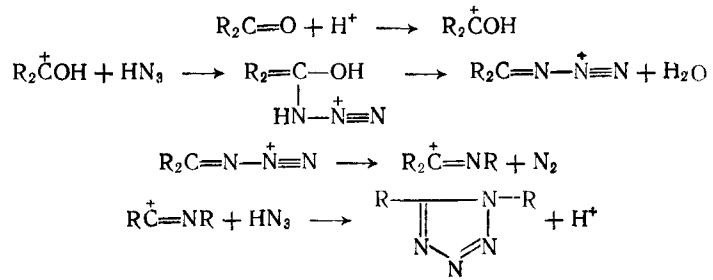
первой стадии происходит нуклеофильное замещение хлора азидом с образованием имидазида. Вытесняться могут и другие группы (не только хлор), например этилбензимидат (**123**) отщепляет этоксигруппу и образует 5-фенилтетразол {схема (118)}:



(118)

(**123**)

К числу наиболее удобных способов синтеза тетразолов относится реакция Шмидта — взаимодействие кетонов с азотистоводородной кислотой в присутствии сильных кислот. При взаимодействии 1 моль $HN_3$ с 1 моль карбонильного соединения образуется *N*-замещенный амид; при реакции 2 моль и более $HN_3$ образуется тетразол {схема (119)}.



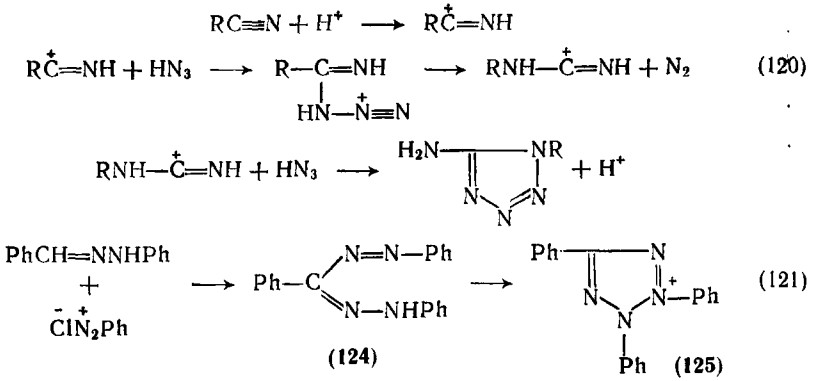
(119)

Реакция Шмидта аналогична реакциям типа (**119**). Кислота катализирует переход карбонильного соединения в ион карбония, который легко присоединяет молекулу $HN_3$. Интермедиат дегидратируется и с выбросом азота перегруппировывается в иминокарбоний-ион, который далее присоединяет вторую молекулу $HN_3$.

Подобные ионы генерируются также в ходе перегруппировки Бекмана оксимов и при действии кислот на нитрилы, поэтому оксимы и нитрилы при обработке азотистоводородной кислотой также могут превращаться в тетразолы. Как показано на схеме (120), перегруппировка цианида происходит одновременно с элиминированием азота.

Деструктивное окисление формазанов иллюстрирует тип синтеза (**120**), в котором цикл тетразола образуется замыканием 2,3-связи. Формазаны (**124**) получают сочетанием солей диазония с арилгидразонами альдегидов (или озазонами сахаров). Формазаны (**124**) превращают в 2,3-дизамещенные соли тетразолия (125) действием разнообразных мягких окислителей {схема (121)}.



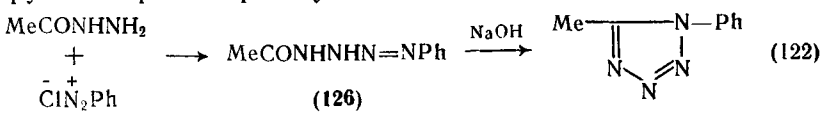


(120)

(121)

(**124**) (**125**)

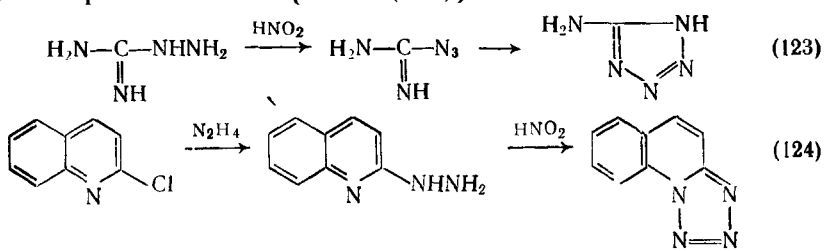
Связи 2,3- и 4,5- образуются при взаимодействии ацилгидразинов с диазосоединениями в щелочной среде [метод (**121**)]. Реакция приводит к 1,5-дизамещенным тетразолам через стадию тетразенов (**126**), которые можно выделить или успешно циклизовать *in situ* действием сильных оснований {схема (122)}. Так же реагируют и симметричные диацилгидразины, одна из ацильных групп которых гидролизуется в ходе синтеза.



(122)

(**126**)

Наконец, 2,3- и 3,4-связи образуются [метод (**122**)] при действии азотистой кислоты на гидразидины {схема (123)}. Метод применим для синтеза широкого круга 5-замещенных тетразолов и конденсированных соединений. Таким путем из аминогуанидина получают 5-аминотетразол {схема (123)}, а из 2-гидразинохинолина — тетразолохинолин {схема (124)}.



(123)

(124)

## *Литература*


1. *A. R. Katritzky and S. M. Weeds*, Adv. Heterocycl. Chem., 1966, **7**, 250.
2. *K. Schofield, M. R. Grimmett, and B. R. T. Keene*, «Heteroaromatic Nitrogen Compounds, The Azoles», Cambridge University Press, Cambridge, 1976.
3. *R. Fusco*, in «The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles, and Condensed Rings», ed. R. H. Wiley, Interscience, New York, 1967.

4. *M. R. Grimmett*, Adv. Heterocycl. Chem., 1970, **12**, 104.
5. *T. L. Gilchrist and G. E. Gymer*, Adv. Heterocycl. Chem., 1974, **16**, 33.
6. *А. Ф. Пожарский, А. Д. Гарновский, А. М. Симонов.* Усп. хим. 1966, 35, 261.
7. *C. A. Matuszak and A. J. Matuszak*, J. Chem. Educ., 1975, **53**, 280.
8. *S. Martinez-Carrera*, Acta Cryst., 1966, **20**, 783; *G. J. Visser and A. Vos*, Acta Cryst., 1971, **B27**, 1802.
9. *G. G. Gallo, C. R. Pasqualucci, and G. C. Lancini*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 862.
10. *J. Elguero, R. Jacquier, and G. Tarrago*, Bull. Soc. chim. France, 1967, 3772, 3780; *A. R. Katritzky and F. W. Maine*, Tetrahedron, 1970, **26**, 1571; *A. R. Katritzky*, Chimia, 1970, **24**, 134.
11. *A. Grimison, J. H. Ridd, and B. V. Smith*, J. Chem. Soc., 1960, 1352, 1357; *J. H. Ridd and B. V. Smith*, ibid., 1960, 1363.
12. *M. Kamiya*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, **43**, 3344.
13. *J. A. Joule and G. F. Smith*, «Heterocyclic Chemistry» van Nostrand Reinhold, London, 1972, p. 308.
14. *J. W. A. M. Jansen, H. J. Koeners, C. G. Kruse, and C. L. Habraken*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 1777.
15. *M. R. Grimmett, S. R. Hartshorn, K. Schofield, and J. B. Weston*, J. C. S. Perkin II, 1972, 1654.
16. *D. A. de Bie, H. C. van der Plas, and G. Guertsen*, Rec. Trav. chim., 1971, **90**, 594.
17. *C. G. Begg, M. R. Grimmett, and P. D. Wethey*, Austral. J. Chem., 1973, **26**, 2435.
18. *H. Tiefenthaler. H. Dörscheln, W. Göth, and H. Schmid*, Helv. Chim. Acta, 1967, **50**, 2244; *P. Beak and W. Messer*, Tetrahedron, 1969, 25, 3287.
19. *H. A. Staab*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1962, **1**, 351.
20. *M. R. Grimmett*, Rev. Pure Appl. Chem., 1965, **15**, 101.
21. *G. Bredereck, R. Gompper, H. G. Schuh, and G. Theilig*, Angew. Chem., 1959, **71**, 753; and in «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», ed. W. Foerst, Academic Press, New York, 1964, vol. 3, p. 241.
22. *I. H. Boyer*, in «Heterocyclic Compounds» ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1961, vol. 7, p. 384.
*Дж. Бойер*, в сб.: Гетероциклические соединения. М., Мир, 1965, т. 7, с. 296.
23. *F. R. Benson*, in «Heterocyclic Compounds» ed R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1967, vol. 8, p. 1.
(*Ф. Р. Бенсон*, в сб.: Гетероциклические соединения, М., Мир, 1969, т. 8, с. 7).

## 17.4. ИНДОЛЫ И РОДСТВЕННЫЕ СИСТЕМЫ

*Р. Т. Броун и Дж. А. Джоулл* (индолы) (*University of Manchester*),
*П. Г. Сэммс* (карбазолы, изоиндолы, индолизины) (*The City University, London*)

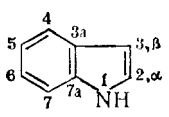
В течение многих десятилетий химия индола формировала основу усилий многих исследований, интерес к которым не ослабевает и до наших дней. В большой степени это вызвано разнообразной биологической активностью многих природных индольных соединений, которые представляют интерес как с точки зрения установления их строения, синтеза, так и получения синтетических аналогов как потенциальных хемотерапевтических средств. В последнее время большее значение приобрели исследования механизмов превращений, так как химики добились больших теоретических успехов в понимании реакционной способности индола, что в значительной мере связано с привлечением большого числа современных спектральных методов к изучению индольных соединений. Обширный и подробный обзор литературы, собранной до 1971 г., содержится в великолепной монографии Сандберга [1] и в серии «Гетероциклические соединения» [2].



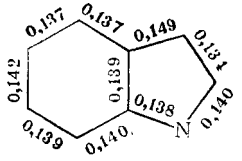
### 17.4.1. ОБЩИЕ СВОЙСТВА

#### 17.4.1.1. Структура

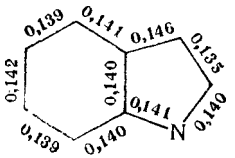
Индол (**1**) содержит бензольное кольцо, сопряженное с кольцом пиррола по положениям 2 и 3. Нумерация атомов начинается с атома азота и идет против часовой стрелки, как это показано на формуле (**1**); положения 2 и 3 часто обозначают греческими буквами α и β соответственно. Индол планарен, содержит сопряженную систему из 10π-электронов, два от азота и восемь от атомов углерода, и следовательно, он является гетероароматическим




(**1**)

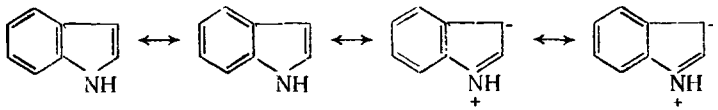



(**1а**)
измеренные длины связей (нм)




(**1б**)
вычисленные длины связей (нм)

соединением. В терминах простого резонанса индол является гибридом основных канонических форм, приведенных на схеме (**1**), с наименьшим вкладом структуры с отрицательным зарядом в




(**1**)

α-положении пиррольного ядра и бензольным кольцом. Таким образом, атом азота несет частичный положительный заряд.

Хотя экспериментальные данные для самого индола отсутствуют, рентгеноструктурное исследование комплекса 3-метилиндола с тринитробензолом подтвердило планарность индольной системы [3]. Кроме того, значения длин связей, установленные экспериментально находятся в хорошем соответствии с расчетными значениями по методу молекулярных орбиталей [4]. И теория, и рентгеноструктурные измерения указывают на укорочение связи N—C в индоле по сравнению с простой связью N—C (в открытых системах), как и следовало ожидать ввиду резонансного сопряжения неподеленной пары электронов азота.

Классически ароматичность индола доказывается его химическим поведением, поскольку он более склонен к реакциям замещения, чем присоединения. Ароматичность индола подтверждена

критериями эффекта парамагнитного кольцевого тока в спектре протонного магнитного резонанса. Резонансная энергия индола оценена равной $\approx$ 200 кДж·моль$^{-1}$ [4, 5].

### 17.4.1.2. Реакционная способность

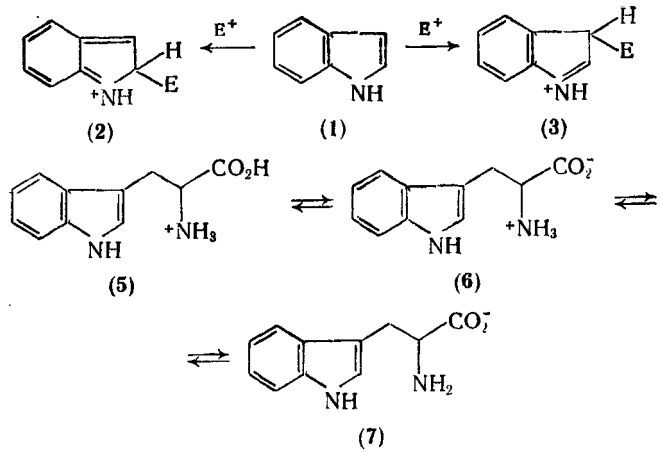
Подобно пирролу (см. гл. 17.1) индол является π-обогащенной молекулой, т. е. π-электронная плотность на атомах углерода здесь выше, чем у бензола, и это сказывается в способности индола образовывать комплексы с акцепторами, такими как 1,3,5-тринитробензол. Следовательно, подобно пирролу индол проявляет склонность к электрофильному замещению и менее склонен к нуклеофильному замещению. Главное отличие от пиррола заключается в месте преимущественного осуществления электрофильной атаки — у пиррола по С-2, у индола по С-3, что непосредственно обусловлено присутствием у последнего приконденсированного бензольного ядра. Присоединение электрофила $E^+$ к С-2 индола должно было привести к образованию небензоидного катиона 2*H*-индолия (2), в то время как атака по С-3 приводит к более стабильному катиону 3*H*-индолия (3), в котором сохраняется ароматичность бензольного кольца {схема (2)}. Этот качественный аргумент был подтвержден различными расчетами, на базе МО, включая плотность [6], энергию локализации [7], пограничную электронную плотность [8] и суперделокализацию [9] (табл. 17.4.1), и все они указывают на С-3 как на место электрофильного замещения.

Однако то, что π-электронная плотность в основном состоянии молекулы дает возможность правильного предсказания, может оказаться случайным, так как такое предсказание предполагает, что переходное состояние более отвечает исходным веществам, чем интермедиату. Вероятно, более надежным параметром является суперделокализация, которая большее значение отдает относительным энергиям переходных состояний.

*Таблица 17.4.1. Расчетные параметры для индола*

| Положение | π-Электронная плотность [6] | Пограничная электронная плотность [8] | Суперделокализация [9] | Свободная валентность [9a] |
|---|---|---|---|---|
| *N* | +0,27 | 0,278 | — | — |
| 2 | −0,02 | 0,219 | 1,148 | 0,440 |
| 3 | −0,11 | 0,595 | 1,238 | 0,457 |
| 3a | −0,05 | 0,005 | — | 0,107 |
| 4 | +0,01 | 0,345 | 1,032 | 0,451 |
| 5 | −0,05 | 0,058 | 0,911 | 0,402 |
| 6 | 0,00 | 0,217 | 0,966 | 0,408 |
| 7 | −0,04 | 0,233 | 0,978 | 0,441 |
| 7a | −0,04 | 0,233 | 0,978 | 0,441 |






(2)

(3)

Свободнорадикальные реакции индола протекают иначе, чем гетеролитические реакции, давая сложные смеси, включающие продукты замещения в бензольном ядре. Представляется, что такое поведение лучше согласуется с параметрами свободных атомных валентностей, которые отражают изменение в π-электронной плотности при замещении в определенное положение [10]. В случае индола эти параметры свидетельствуют о том, что разница в реакционной способности шести доступных углеродных атомов невелика (см. табл. 17.4.1).

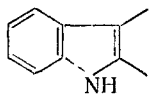
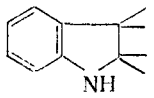
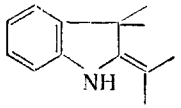
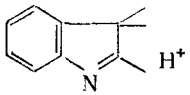
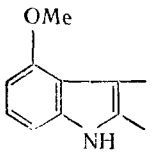
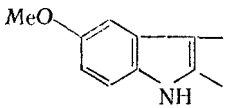
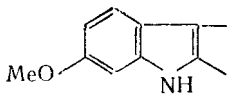
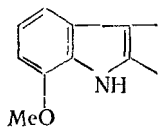
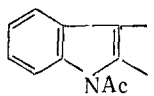
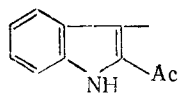
### 17.4.1.3. Ультрафиолетовые спектры

Индольный хромофор имеет очень характерный УФ-абсорбционный спектр. Изменения, вызываемые различными заместителями и ауксохромами, хорошо изучены, и подобные спектры представляют неоценимую эмпирическую помощь при обнаружении и описании природных индольных продуктов, в частности многих сотен алкалоидов [11]. В табл. 17.4.2 приведены типичные максимумы поглощения некоторых наиболее распространенных индольных хромофоров. Для простых алкильных производных отклонения от приведенных в таблице величин, по-видимому, невелики ($<$ 10 нм).

### 17.4.1.4. Спектры кругового дихроизма и дисперсии оптического вращения

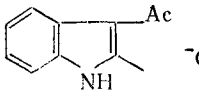
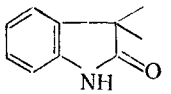
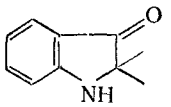
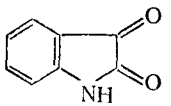
Взаимодействие между индольным хромофором и соседними хиральными центрами может быть обнаружено по изменению дифференциального поглощения левой или правой циркулярной составляющей поляризованного света (круговой дихроизм, КД) или по изменению оптического вращения с изменением длины волны (дисперсия оптического вращения, ДОВ). Знак результирующего

*Таблица 17.4.2. Типичные максимумы УФ-поглощения простых индольных хромофоров*

| Хромофор | $\lambda_{макс}$, нм ($\varepsilon \cdot 10^{-3}$) (в спирте) | | |
|---|---|---|---|
|  | 226 (27,8) | 282 (6,2) | 290 (5,5) |
|  | 210 (32) | 254 (25) | 306 (5,5) |
|  | 293 (45) | | |
|  | 219 (22,4)<br>275 | | |
|  | 227 (35) | 273 (7,6) | 293 (7,4) |
|  | 226 (24,2) | 285 (7,8) | |
|  | 229 (33) | 271 (4,5) | 800 (5,1) |
|  | 226 (42) | 271 (7,1) | |
|  | 255 (10) | 281 (4,2) | 290 (4,3) |
|  | 238 (15) | 312 (21) | |



*Продолжение табл. 17.4.2*

| Хромофор | $\lambda_{макс}$, нм ($\varepsilon \cdot 10^{-3}$) (в спирте) | | |
|---|---|---|---|
|  | 251 (17,8)<br>252 (7,5) | 270 (13,6)<br>275 (27,5) | 297 (9,6)<br>315 (11) |
|  | 210 (28,2) | 252 (7,4) | 280 (1,4) |
|  | 230 (23,5) | 251 (6,4) | 400 (3,3) |
|  | 243 (22,3) | 249 (18,6) | 298 (3,0) 422 (0,7) |

эффекта Коттона может быть эмпирически использован для определения абсолютной конфигурации, как в случае тетрагидро-β-карболиновых алкалоидов, простым примером которых служит соединение (**4**), в котором положительный эффект в области 280 нм коррелирован с *S*-конфигурацией углерода, помеченного в формуле (**4**) звездочкой, а отрицательный эффект — с *R*-конфигурацией [12а, б]. Аналогичные отнесения проводились в ряду оксиндольных производных [12в].

### 17.4.1.5. Флуоресцентные и родственные спектры

Высокая характеристичность флуоресцентных спектров, проявляемая индолами, служит основой нескольких методов их идентификации и анализа [13]. Эти методы особенно пригодны для биологически важных молекул, так как они обладают большей чувствительностью, чем УФ-спектральная техника, и часто позволяют обнаруживать субмикрограммовые количества веществ. В водном растворе сам индол имеет максимум флуоресцентного возбуждения при 287 нм и максимум эмиссии при 355 н, с квантовой эффективностью 46 % [14]. Хотя первый максимум относительно мало чувствителен к природе растворителя, второй максимум заметно изменяется при уменьшении полярности, изменяясь до 297 нм в циклогексане. Заместители в молекуле индола также оказывают значительное влияние на положение максимумов, что используется для корреляции в структурных исследованиях. Например, изменение в ионизации α-аминокислотной функции триптофана с изменением pH отражается в изменении спектра

флуоресценции [14]. При pH ниже 1 флуоресценции не наблюдается, но в интервале pH от 1 до 4 катион (5) имеет максимум при 345 нм. В интервале pH от 4,1 до 8,6, когда преобладает цвиттерион (6), $\lambda_{макс} = 352$ нм; в еще более основной области при pH 10,7—11,0, когда присутствует анион (7) $\lambda_{макс} = 359$ нм. При большей основности может быть обнаружен дианион с $\lambda_{макс} = 420$ нм. В то же время квантовый выход возрастает от 0,085 при pH 1,5—2 к 0,20 при pH 4—8 и до 0,51 при pH 10,9 [14].

Поскольку индольная флуоресценция триптофана наиболее интенсивна среди природных аминокислот, она в основном ответственна за флуоресценцию большинства белков и находит различные применения в биологии и медицине, например в качестве пробы для выяснения структурных и конформационных изменений в белках, оценки совместимости антител в иммунологии и выяснения механизма действия ферментов [13б, в, 15]. Примером, в частности, может служить гидролаза — лизоцим, содержащий шесть остатков триптофана, в том числе три, по-видимому, ассоциированы с активным участком. Присоединение субстрата приводит к голубому смещению в эмиссионном спектре на 10 нм, от 335 к 325 нм, сопровождающемуся повышением квантового выхода. Такое поведение интерпретируется как указание на взаимодействие между карбоксильными и индольными группами активного центра, которое исчезает при присоединении к субстрату [16].

Флуоресцентными методами могут анализироваться также и многие другие важные индольные метаболиты, в том числе триптамин, 5-гидрокситриптофан, серотонин (5-гидрокситриптамин), индолуксусная кислота и кинуренин.

Фосфоресценция индолов может также служить чувствительным аналитическим методом за исключением того, что он не может быть применен к жестким стеклянным матрицам при температуре жидкого азота [13].

При окислении в щелочной среде многие индолы показывают также хемилюминесценцию, что обсуждается ниже (см. с. 526).

### 17.4.1.6. Спектры ядерного магнитного резонанса

Поскольку магнитное окружение заметно изменяется в зависимости от положения в индольном ядре, химические сдвиги атомов водорода в спектрах протонного магнитного резонанса ($^1$H-ЯМР) индола (табл. 17.4.3) и его производных относительно легко идентифицируемы [17]. Получено хорошее соответствие между наблюдаемыми и теоретическими значениями, оцененными по плотности тока и π-электронной плотности в ядре [17б]. Полярные растворители, образующие водородную связь с индольной группой NH, такие как ацетон, несколько изменяют химические сдвиги. Поэтому протон при C-2 дезэкранирован в силу его близости к анизотропной карбонильной группе ацетона

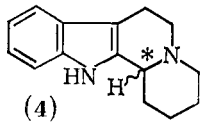


*Таблица 17.3.3. Спектры $^1$H-ЯМР индола [19в]*

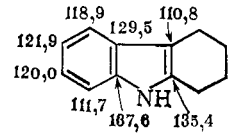
| Положение протона | τ ($CCl_4$), млн$^{-1}$ | τ ([$^2$H6]$Me_2CO$), млн$^{-1}$ | Константа спин-спинового взаимодействия J, Гц |
|---|---|---|---|
| N | | | 1,2: 2,5; 1,3: 2,6; 1,4: 0,8 |
| 2 | 3,26 | 2,72 | 2,3: 3,1 |
| 3 | 3,58 | 3,54 | |
| 4 | 2,44 | 2,40 | 4,5: 7,8; 4,6: 1,2; 4,7: 0,9 |
| 5 | 3,00 | 3,03 | 5,6: 7,1; 5,7: 1,3 |
| 6 | 2,95 | 2,93 | |
| 7 | 2,53 | 2,54 | 6,7: 8,1 |

[18а]. Бензол также изменяет химические сдвиги протонов при C-2 и C-3 на ±0,5 млн$^{-1}$ в спектре $^1$H-ЯМР индола, что, по-видимому, вызвано ассоциацией молекул растворителя с атомом азота [18б]. Тщательное изучение спин-спинового взаимодействия методом двойного резонанса выявило в спектре индола необычно сложные серии вицинальных и более дальних взаимодействий (табл. 17.3.3).

Развитие экспериментальной техники сделало спектроскопию $^{13}$C-ЯМР обычным методом. Этот метод имеет то преимущество, что охватывает бо́льшую область (600 млн$^{-1}$), чем спектроскопия $^1$H-ЯМР (20 млн$^{-1}$), в то время как принципы экранирования и отнесения химических сдвигов остаются в равной мере применимыми. В качестве сравнительно простого примера приведено отнесение данных спектра $^{13}$C-ЯМР тетрагидрокарбазола (8) (в δ относительно ТМС) [19а]. Следует отметить, что спектры $^{13}$C-ЯМР и значительно более сложных соединений, таких как индольные алкалоиды, также легко интерпретируются [19б] и вместе со спектрами $^1$H-ЯМР являются ценными методами при установлении структуры.



(4)

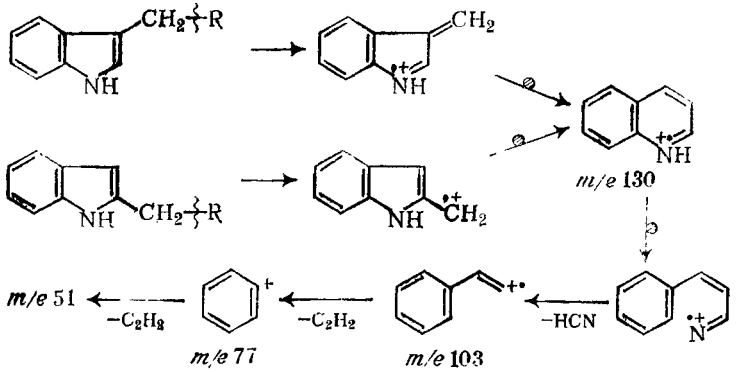


(8)

### 17.4.1.7. Масс-спектрометрия

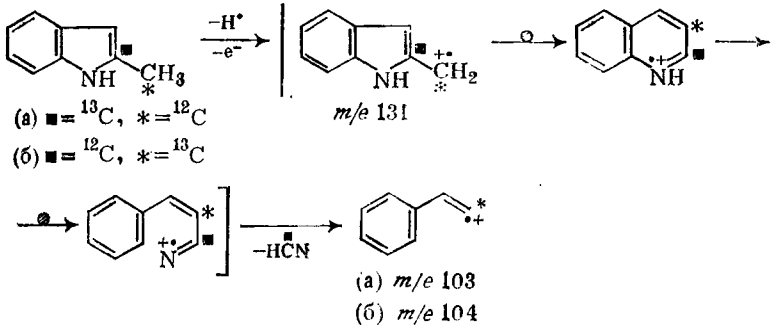
Фрагментация простейших индолов под электронным ударом хорошо изучена [20а, б]. В силу стабилизующего влияния ароматического ядра интенсивность молекулярного иона обычно довольно велика; наиболее частым путем его распада является элиминирование HCN. Алкильные заместители в положениях 2 и 3 легко претерпевают β-расщепление с выбросом атома водорода или алкильного радикала, содержащего на один атом C меньше, чем в самом заместителе. По-видимому, при таком рас-

паде образуется хинолиниевый ион-радикал с $m/e(m/z)$ 130 {схема (4)}.




(4)

Детали последовательности фрагментации выведены на основании анализа метастабильных ионов и опытов с изотопной меткой. Так, в случае 2-[2-$^{13}$C]-метилиндола ион, образующийся в результате выброса HCN из иона с $m/e$ 131 имеет преимущественно значение $m/e$ 103, но не $m/e$ 104. Следовательно, в состав HCN-группы из хинолиниевого ион-радикала выбрасывается атом C-2. Однако когда метка находится в метильной группе, то доминирующим в спектре является ион с $m/z$ 104, что свидетельствует о сохранении в нем атома $^{13}$C {схема (5)}. Эти результаты говорят о том, что предпочтительный путь образования хинолиниевого осколочного ион-радикала включает миграцию атома C-3, а не N-1 [20б].




(5)

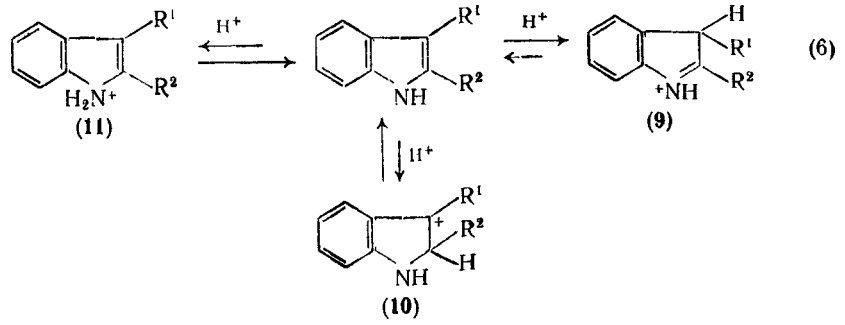
Однако главным применением масс-спектрометрии является установление структуры природных продуктов, в частности индольных алкалоидов. И в этих более сложных случаях индольная система преимущественно стабилизует определенные фрагменты, и выявление основных эмпирических закономерностей позволяет получить информацию о строении изучаемого продукта [21].



## 17.4.2. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

### 17.4.2.1. Протонирование

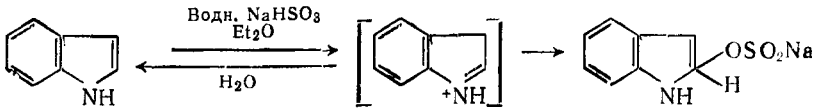
Протонирование и, следовательно, обмен у атома азота индолов, протекает очень быстро, даже в нейтральной воде [22]. Для самого индола изучалось взаимодействие с сильно разбавленной ($5\cdot10^{-3}$ *M*) серной кислотой [22], для 2-метилиндола — с водной уксусной кислотой [23] и показано, что обмен протекает у азота и углерода в β-положении, не у углерода в α-положении. Действие на полученный таким образом 1,3-дидейтероиндол воды позволяет четко получать 3-дейтероиндол [22]. Обмен протона при C-3 в разбавленной кислоте хорошо согласуется с классической работой [24], в которой однозначно показано, что термодинамически стабильный катион, получаемый из индола, протонирован в β-положении и является 3*H*-индолиевым (индолениниевым) катионом (**9**). В зависимости от степени чувствительности применяемого спектрального метода данные УФ- и ЯМР-спектров [21а] четко показывают, что в концентрированных серной или хлорной кислотах, растворителях, в которых все индолы полностью протонированы, основной присутствующий катион содержит протон, присоединенный по C-3. Трифторуксусная кислота также полностью превращает в соли большую часть индолов, но не сам индол [25]. Так, УФ-поглощение 3-протонированных индолов близко совпадает с поглощением модельных 3,3-диалкилиндолениниевых катионов, которое резко и характеристично отличается (см. разд. 17.4.1.3) от поглощения стирольного типа, характерного для индола и его *N*-протонированных частиц. β-Протонирование таких катионов, как из 3-метилиндола в 18 *M* серной кислоте, вытекает из данных спектров ЯМР, где наблюдается дублет метильной группы, образующийся в результате взаимодействия с дополнительным протоном при C-3. Хотя установлено большое преобладание в равновесии 3-протонированных индолов, все же найдено [24а], что в сильно кислых растворах имеет место также 1- и 2-протонирование. Таким образом, наблюдался медленный обмен α-протона, и в некоторых случаях *N*-протонированный катион (**11**) был уловлен [24а] в твердых солях при необратимом осаждении эфиром {схема (6)}.




(6)

Удалось провести количественное сравнение [24б] основности простых индолов, и эти данные также совпали с концепцией о преимущественности β-протонирования. Так, 2-метилиндол ($pK_a$ —0,28) и 1-метилиндол ($pK_a$ —2,32) более сильные основания, чем индол ($pK_a$ —3,63), что иллюстрирует стабилизующее влияние гиперконъюгации, в частности α-метила, на иммониевую систему соли. В противоположность этому 3-метилиндол ($pK_a$ —4,55) является более слабым основанием, чем родоначальный гетероцикл, так как 3-метильная группа снижает основность за счет понижения электронной плотности в β-положении индола, а также потому, что в его катионе метильная группа не может гиперконъюгировать с ненасыщенной системой. Интересно, что водород при атоме азота в 3-метилиндоле, растворенном в диоксане, содержащем $10^{-4}$ *M* серной кислоты, обменивается быстрее [26], чем в индоле. Далее, относительная скорость обмена по С-2 в 3-метилиндоле повышена, и это может быть учтено [24а], если принять, что 3-метильная группа может оказывать стабилизующее влияние за счет гиперконъюгации на 2-протонированный катион (**10**).

Протонированные индолы вступают в реакции олигомеризации (см. с. 515) и в некоторые реакции электрофильного нитрования (см. с. 499). Индол можно обратимо превратить [27] в бисульфитный комплекс, вероятно по схеме (7).

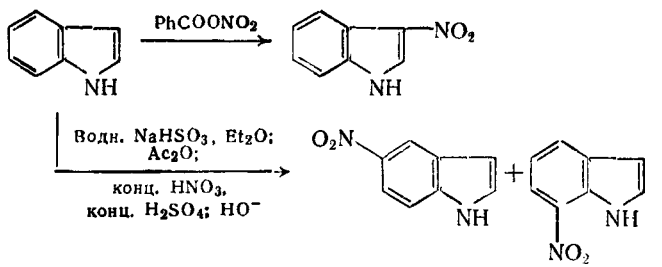


(7)

### 17.4.2.2. Нитрование

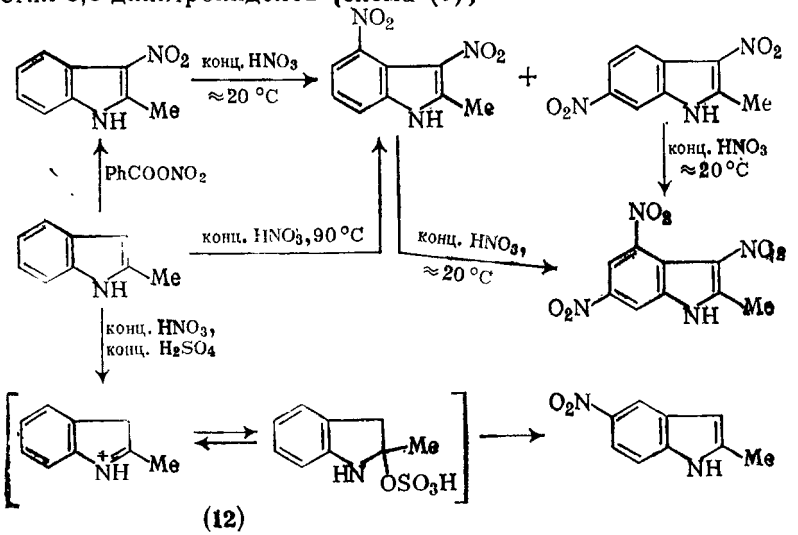
Попытки нитрования самого индола в обычных сильно кислых условиях [28] привели только к получению неидентифицируемых продуктов, которые, по-видимому, возникали в результате катализируемой кислотами полимеризации (см. с. 515) и/или при окислении чувствительного незамещенного гетероциклического ядра. Возможно нитрование бисульфитного аддукта индола {схема (7)} [27], однако после *N*-ацетилирования, и после снятия защиты получают смесь 5- и 7-нитроиндолов {схема (8)}. 1-Ацетил-2,3-дигидроиндол (1-ацетилиндолин) также дает 5-нитропроизводное, которое, в свою очередь, может быть пронитровано далее до 1-ацетил-5,7-динитроиндолина [29]. Такие индолины после гидролитического удаления амидной функции могут быть дегидрированы до полностью ароматических гетероциклов. 3-Нитроиндол может быть получен с умеренным выходом нитрованием индола бензоилнитратом в отсутствие кислоты {схема (8)} [30а] или при использовании метилата натрия и этилнитрата [30б].





(8)

Изучение нитрования значительно более устойчивого к действию кислот 2-метилиндола показало [31], что для электрофильного замещения индольного цикла ионом нитрония характерен следующий порядок реакционной способности: 3 > 6 > 4. Таким образом, при действии азотной кислоты или ее смеси с уксусной кислотой замещение протекает быстрее по положению 3, сопровождаемое нитрованием по С-4 (незначительно) и С-6 (больше). Так как для инициирования нитрования в данных условиях требуется довольно высокая температура (90 °С), выходы обычно невелики в силу конкурентно протекающего окисления. При реакции с азотной кислотой 3-монозамещенный продукт не получен, однако при нитровании бензоилнитратом 2-метил-3-нитроиндол является почти единственным первичным продуктом. 2-Метил-3-нитроиндол может быть далее гладко пронитрован азотной кислотой даже при комнатной температуре в смесь 2-метил-3,4- и 2-метил-3,6-динитроиндолов {схема (9)}.

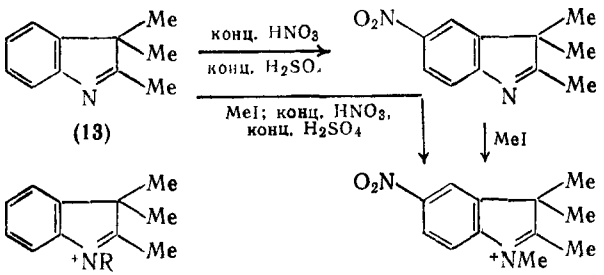


(9)

Важно отметить, что такое нитрование 2-метил-3-нитроиндола не осложняется сопутствующим окислением, поскольку нитрогруппа в гетероциклическом ядре стабилизует его. Оба динитроиндола

могут в дальнейшем быть пронитрованы до 2-метил-3,4,6-тринитроиндола.

Нитрование 2-замещенных индолов смесью концентрированных азотной и серной кислот [26, 31] идет гладко, но по иному пути, чем обсуждавшийся выше. Известно, что индолы в таких сильно кислых средах находятся в полностью протонированной форме; ясно, что атака не может протекать по β-положению, занятому здесь присоединенным протоном, и потому мононитрование (весьма неожиданно) протекает по положению 5 {схема (9)}. Вообще представляется, что соли индолениния являются подходящими субстратами для электрофильной атаки. Это предположение подтверждается важными модельными реакциями {схема (10)} [31, 32], где 3,3-диалкилиндоленины, например (13), которые в сильнокислой среде, конечно, существуют как протоиндолениниевые соли (14а) или метосоли (14б), аналогичным образом дают 5-нитропроизводные.



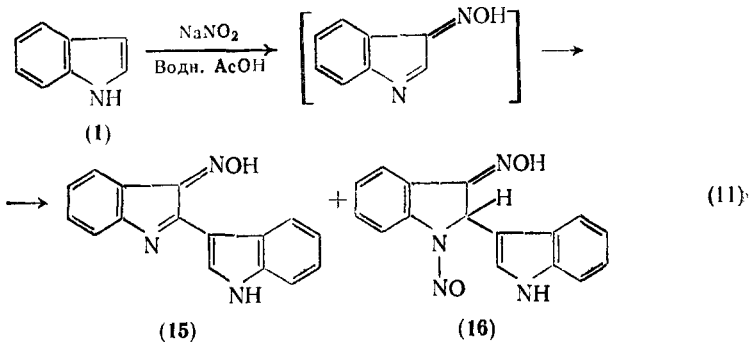

(14) а, R = H
б, R = Me

(10)

Таким образом, полученные данные подтверждают, что катион индоленинния является частицей, подвергающейся электрофильному замещению по С-5, несмотря на то, что положительно заряженный атом азота является мета-ориентантом и должен был бы направлять замещение в положение 4 или 6 с образованием соответствующих нитроиндолов. Согласно высказанным соображениям, нитрование индола [33] в сильной кислоте должно было бы приводить к 6-нитропроизводному. Одним из объяснений [34] этой кажущейся аномалии является то, что в действительности нитрованию подвергается не соль индоленинния, а значительно более нуклеофильный, находящийся в небольшой концентрации в равновесии нейтральный аддукт (12) {схема (9)}, который образуется из соли в результате присоединения по С-2 аниона, такого как бисульфатный.

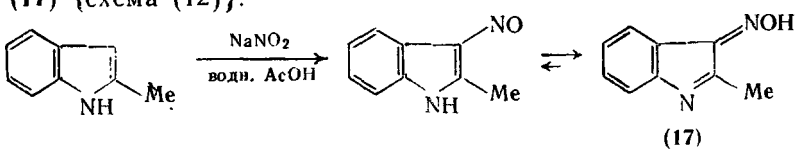
### 17.4.2.3. Нитрозирование

Реакция индола с азотистой кислотой сложна, однако из образующегося смолообразного продукта можно выделить два бисиндола (15) и (16) {схема (11)}. Их образование можно объяснить ожидаемым β-нитрозированием, сопровождаемым последовательностью реакций, в которой вторая молекула индола присоединяется к оксимино-3*H*-индолу — таутомеру первичного продукта замещения, и затем происходит либо окисление до бисиндола (15), либо еще одно нитрозирование, приводящее к бис-




(11)

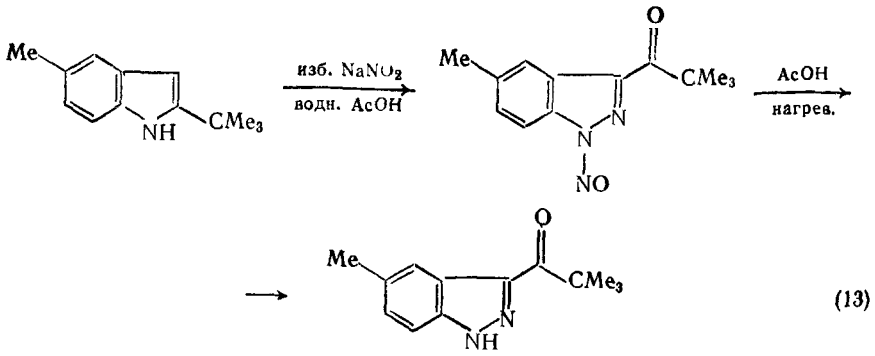
индолу (16). В подтверждение этого объяснения уместно отметить, что как 3-нитрозопроизводное индола, которое можно получить катализируемым основаниями нитрозированием [36], см. с. 523, так и 3-нитрозопроизводное 2-метилиндола, которое можно получить нитрозированием в кислой среде [37] или в условиях основного катализа [31], оба они преимущественно существуют в оксимино-3*H*-индольной таутомерной форме. Тот факт, что нитрозирование 2-метилиндола не сопровождается осложнениями, объясняется значительным снижением электрофильности замещенного метильной группой α-положения 2-метил-3-оксимино-3*H*-индола (17) {схема (12)}.




(12)

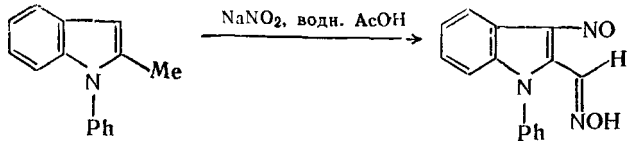
3-Метилиндол реагирует с азотистой кислотой с образованием *N*-нитрозопроизводного [35], что подтверждено более поздними исследованиями механизма [31], свидетельствующими, что *C*-нитрозирование 2-метилиндола может в действительности протекать через стадию *N*-нитрозирования. Наблюдаемая перегруппировка 2-*трет*-алкилиндолов в 3-ацилиндазолы {схема (13)} [38] в процессе взаимодействия с избытком азотистой кислоты также может быть объяснена последовательностью, в которой вначале происходит *N*-нитрозирование, хотя те же индолы при взаимодействии с 1 моль азотистой кислоты дают 3-нитрозопроизводные, что не согласуется с приведенным выше объяснением.

При нитрозировании 1-арил- или 1-алкил-2-метилиндолов возникают различного рода сложности [39], в результате чего наряду



(13)

с β-нитрозированием происходит замещение в боковую цепь {схема (14)}.

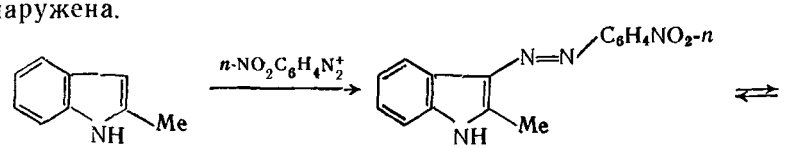


(14)

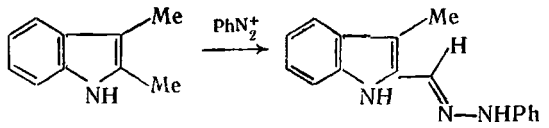
Для 2-алкилиндолов с незамещенным атомом азота в цикле подобное замещение в боковую цепь не наблюдалось [38].

### 17.4.2.4. Сочетание с ионами диазония

Индолы со свободным β-положением легко сочетаются с солями диазония [40, 41], давая с хорошими выходами β-замещенные производные {схемы (15), (15а)}, таутомерная форма которых не обнаружена.

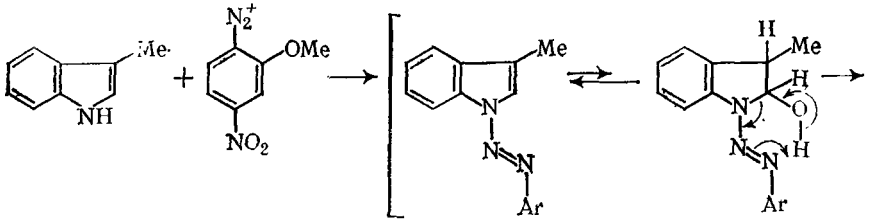


(15)

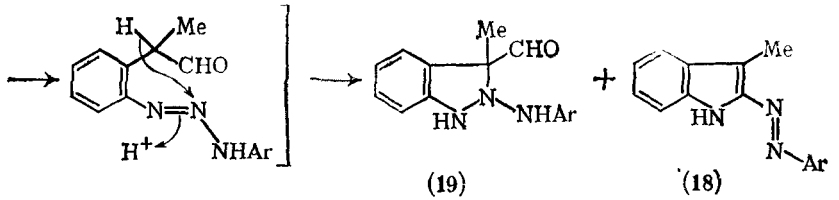


(15а)

Изучение механизма превращения показало [41], что реакция может протекать с нейтральным индолом или, что почти в $10^8$ раз быстрее, при наличии небольшой равновесной концентрации индолил-аниона, зависящей от pH среды (см. с. 520). Более поздние исследования [42] реакции катиона 2-метокси-4-нитрофенилдиазония с алкилиндолами обнаружили интересные типы продуктов. В то время как 2-метилиндол дал нормальное β-азосоединение, в случае 2,3-диметилиндола наблюдалось замещение по α-метильной группе {см. схемы (15), (15а)}. 3-Метилиндол дал смесь продуктов (18) и (19) с преобладанием первого при pH 3 и второго при pH 6—7. Представляется, что продукт (19) может образоваться в результате первоначальной атаки на атом азота, хотя в противоположность нитрозированию исследования механизма не обнаружили очевидности для первоначального сочетания по атому азота [41]. На схеме (16) приведена возможная последовательность реакций, приводящих к образованию (19) {Ar = 2-метокси-4-нитрофенил}.



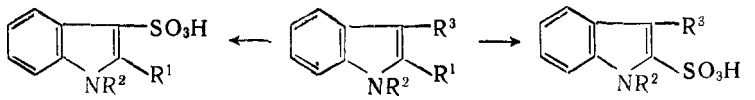
(16)



(19) (18)

### 17.4.2.5. Сульфирование

По-видимому, нет примеров сульфирования индола в карбоциклическое ядро при действии концентрированной серной кислоты, как и можно было ожидать по аналогии с нитрованием при очень низких значениях pH (см. разд. 17.4.2.2), однако возможно сульфирование [43] в гетероциклическое ядро {схема (17)} по положению С-3, если оно не занято, или по положению С-2, если в положении С-3 находится алкильная группа. Для сведения к минимуму сложностей, связанных с кислотностью, применяют комплекс пиридина с $SO_3$.



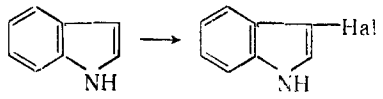
(17)

$R^1 = R^2 = H$
$R^1 = R^2 = Me$
$R^1 = Me$, $R^2 = H$

$R^2 = H$, $R^3 = Me$
$R^2 = R^3 = Me$

### 17.4.2.6. Галогенирование

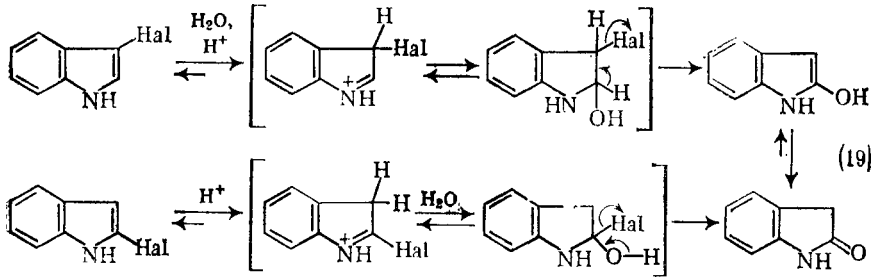
3-Хлор [44а], 3-бром- [44б] и 3-иодиндолы [44в] можно получать из исходного гетероцикла электрофильным замещением при подходящих мягких условиях {схема (18)} действием сульфурилхлорида [44а], брома в диоксане, или пиридинийпербромида, или N-бромсукцинимида в $CCl_4$, или 4,4-дибромциклогексадиена-2,5 [44б], водным $KI_3$ [44в]. Принципиально важно



(18)

избегать условий, которые могут приводить к появлению заметных количеств галогеноводорода в присутствии чувствительного к кислотам индола или галогениндола. *N*-Ацетилированный бисульфитный аддукт индола (см. разд. 17.4.1.1) бромируется в карбоциклическое ядро и таким путем после снятия защиты дает 5-броминдол. В сильных кислотах и в присутствии сульфата серебра 2,3-диметилиндол бромируется по С-5 [45], что аналогично нитрованию в сильной кислоте (см. с. 499).

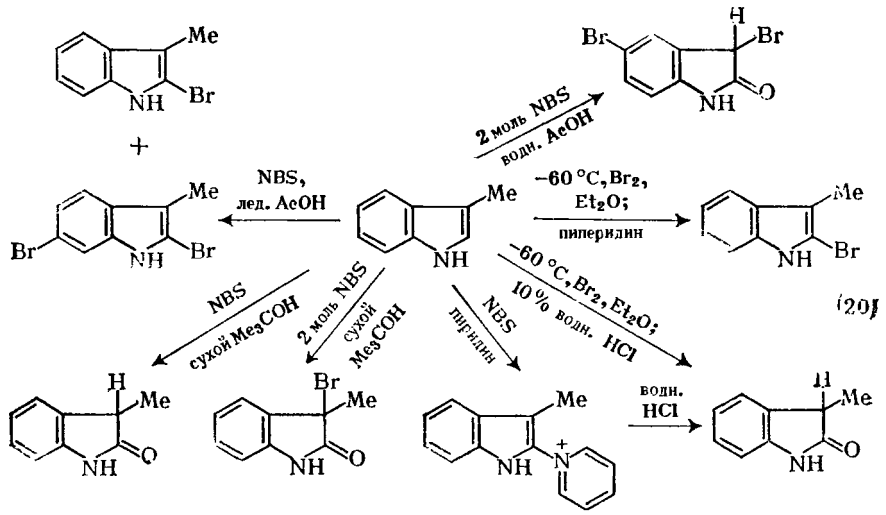
3-Галоген- и 2-галогениндолы относительно устойчивы к щелочному гидролизу [46], но водные растворы кислот превращают их в оксиндолы [44] (см. с. 534). На схеме (19) показано, к чему приводит первичное β-протонирование двух изомерных галогениндолов.



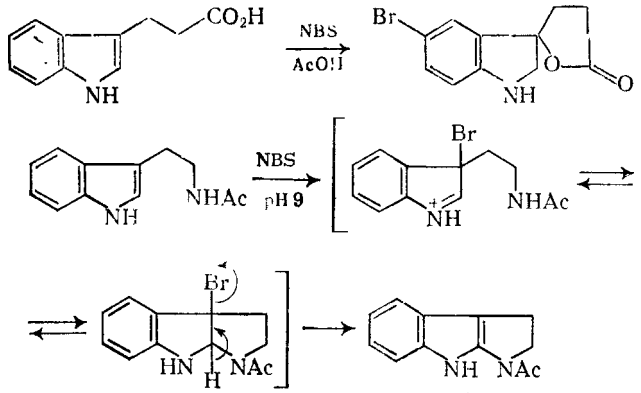

Полагают, что 3-замещенные индолы легко реагируют с электрофильным галогеном, быстрее всего в β-положение, образуя катионоидный 3-галогениндоленииевый интермедиат. В силу возможностей таких катионов к сольволитической модификации (см. выше) галогенирование 3-замещенных индолов идет сложно, и получение определенных продуктов зависит от условий реакции. Однако все типы получаемых соединений могут быть объяснены с позиции образования катионоидного β-галогениндоленииевого интермедиата. Из нескольких возможностей реакций с участием этих катионов в результате чаще всего наблюдается атака нуклеофильным растворителем или в положение С-2, или в положение С-3. Наблюдалась также внутримолекулярная атака боковой



цепи с противоположной нуклеофильной стороны и также в различных случаях по С-2 и С-3. Часто конечными продуктами галогенирования являются оксиндолы, иногда дополнительно галогенированные в карбоциклическое ядро. Иногда выделяли и 2-галогениндолы, хотя вопрос о том, образуются ли они в результате перегруппировки катионов 3-галогениндоленииния или за счет прямой атаки по α-углеродному атому, не решен {(схема (20)} [47а—в].



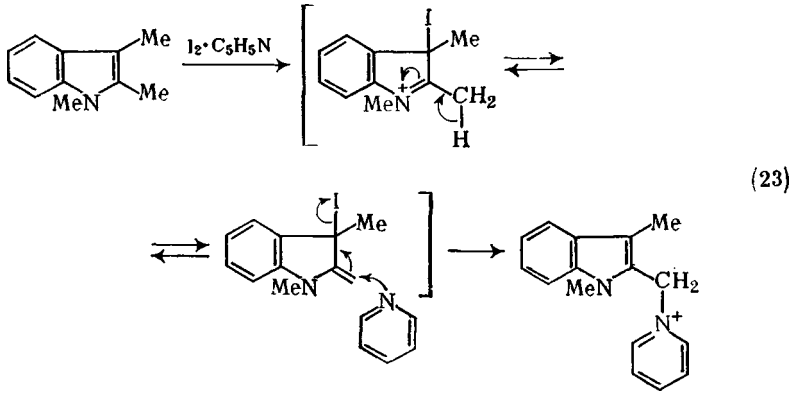

Внутримолекулярное улавливание катионов β-галогениндоленииния наблюдалось [48] при действии на индолпропионовую-3 кислоту *N*-бромсукцинимидом (NBS) и уксусной кислотой {схема (21)}. Еще один тип продукта, образующегося в результате




внутримолекулярного улавливания промежуточной соли, обнаружен [49] при бромировании *N*-ацетилтриптамина (или метилового

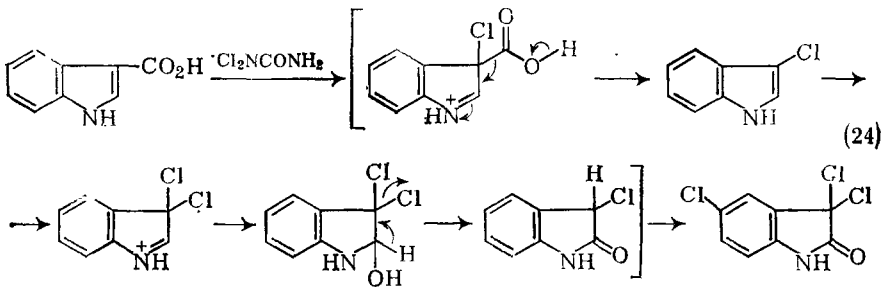
эфира триптофана) бромсукцинимидом {схема (22)}. Нуклеофильное присоединение алифатического азота с последующим элиминированием галогенида водорода приводит к интересному пирроло[2,3-*в*]индолу (**20**).

Галогенирование боковой цепи при С-2 наблюдалось, например, при бромировании 1-ацетил-2,3-диметилиндола [50а] и иодировании 1,2,3-триметилиндола [50б]. Кажется вероятным, что эти реакции включают интермедиат типа иоденамина, как в реакции 1,2,3-триметилиндола с иодом и пиридином {схема (23)}.




(23)

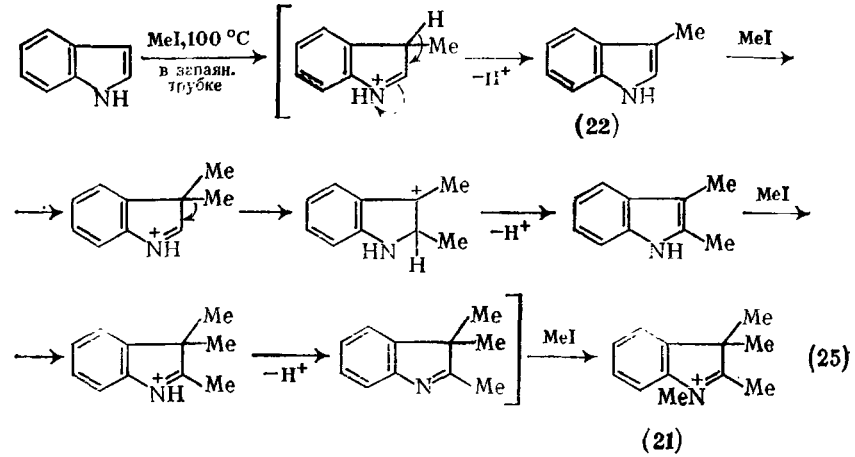
Иной источник положительного галогена — N,N-дихлоруретан, также применен для хлорирования индолов [51]. В этом случае как сам индол, так и индолкарбоновые-2 и -3 кислоты дают 3,3,5-трихлороксиндол {схема (24)}.



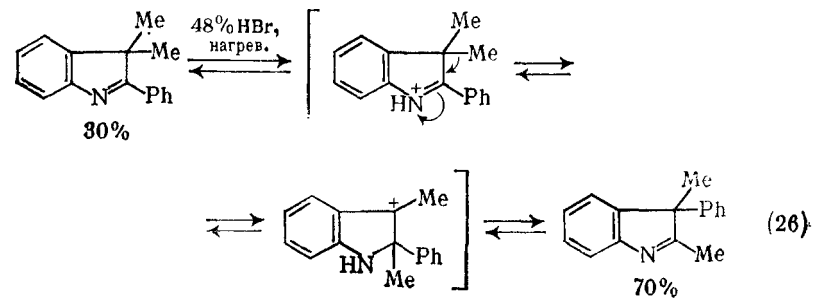

(24)

### 17.4.2.7. Алкилирование

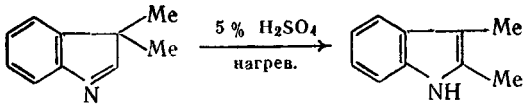
Включение неподеленной пары электронов индольного азота в секстет гетероциклического ядра означает, что в отличие от простых вторичных аминов реакция индола с алкилгалогенидами не должна затрагивать азота. При температуре ниже 100 °С индол вообще не реагирует с метилиодидом. При более жестких условиях алкилирование имеет место [52], но первоначально идет по углероду, а не по азоту. В результате серии: алкилирование, депротонирование и С-3→С-2-миграции метильной группы, в качестве конечного продукта получается соль индолениния (**21**). Представляется вероятным, что последовательность, приведенная на схеме (25), при которой 2-метильная группа вводится в результате миграции от С-3, а не прямой $\alpha$-атакой на (**22**) отражает истинный ход процесса (см. также ниже). Очень давно было установлено, что в индоленинневом скелете могут происходить 1,2-миграции типа перегруппировки Вагнера-Меервейна, такие как изображенное на схеме (25) введение метильной группы, и этот процесс был назван перегруппировкой Планше [52б]. Она может быть однозначно иллюстрирована специальным получением 3,3-дизамещенного индоленина (или другого соединения с эквивалентной степенью окисления) с последующей перегруппировкой, катализируемой кислотой. На схемах (26) — (28) приведены три подобных примера. В первом из них [53а] в результате двойной миграции (т. е. С-2→С-3, равно как и С-3→С-2) устанавливается термодинамически контролируемое равновесие между двумя индолениновыми изомерами. Второй процесс является примером [53б] общего явления, в силу которого более стабильный 2,3-дизамещенный индол образуется из 3,3-дизамещенного



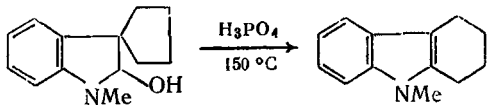

(25)




(26)

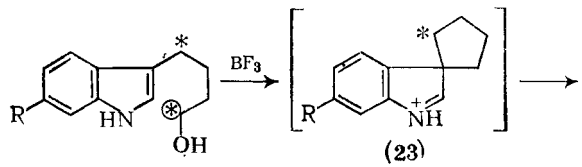



(27)



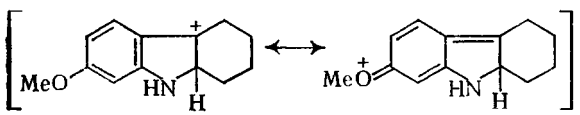

(28)

2-незамещенного индоленина в результате кислотного катализа, необратимо заканчивающегося потерей протона. В третьем примере [53в] {схема (28)} показано, как индолениниевая система может быть генерирована из карбиноламина. Склонность к миграции в перегруппировке Планше, как установлено, падает в ряду: $PhCH_2 > CH_2 = CHCH_2 >$ *изо*-Pr > *н*-Pr > Et > Me [54]. Особенно четкое доказательство [55а] промежуточного образования и перегруппировки катионов 3,3-диалкилиндоленинния в общем случае α-алкилирования 3-замещенных индолов получено при катализируемом трифторидом бора замыкании 4-(индолил-3)бутанола-1 в 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол {схема (29)}. Метка индольных углеродов тритием обнаружила в конечном продукте почти полное уравнение распределения метки между С-1 и С-4. Это свидетельствует о том, что весь продукт возник не в результате прямой α-атаки, но в результате β-атаки с последующей перегруп-




(29)

R=H, метка * при С-1 и С-4 ≈50:50
R= OMe, 37% метка ⊛ при С-4



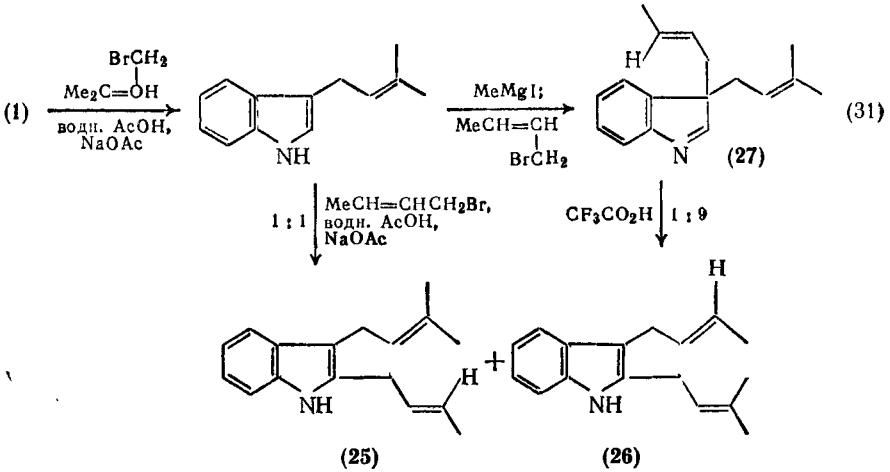

(24)

(30)

пировкой симметричного спироиндоленинниевого катиона (**23**).

Однако теперь получены четкие доказательства [55б, 56], что α-алкилирование индолов может протекать и непосредственно. Например, аналогичное изучение [55б] замыкания 6-метоксииндолил-3-бутанола-1 в 7-метокси-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол показало, что 25 % продукта реакции образуется в результате прямого электрофильного замещения в α-положение. Эффект 6-метоксильной группы специфично повышает нуклеофильность по С-2 {см. резонансный вклад структуры (**24**) на схеме (30)} по сравнению с С-3 и таким образом облегчает непосредственную α-атаку. Дополнительное изучение [56] проведено с использованием более реакционноспособных углеродсодержащих электрофилов — аллилирующих агентов {схема (31)}. Например, сам индол легко реагирует с диметилаллилбромидом [57] в водном растворе уксусной кислоты и ацетата натрия даже при комнатной температуре с образованием 3-диметилаллилиндола. Алкилирование 3-(диметилаллил)индола дает смесь (**25**) и (**26**). Показано, что около половины (**25**), который может получаться либо прямой α-атакой, либо β-атакой с последующей перегруппировкой С-3→С-2, образуется по первому пути. Этот вывод сделан на основании сравнения с составом продукта, полученного катализируемой кислотами перегруппировки индоленина (**27**). 3-Метилиндол [57] дает только 2-диметилаллил-3-метилиндол; возможно, что этот результат отражает некоторое участие прямой α-атаки, однако нельзя исключить и очень высокую склонность к миграции диметилаллильного заместителя в 3-диметилаллильном интермедиате.

Скорость сольволиза индолил-3-этилтозилатов выше скорости сольволиза гомоароматических тозилатов [58]. Это подтверждено

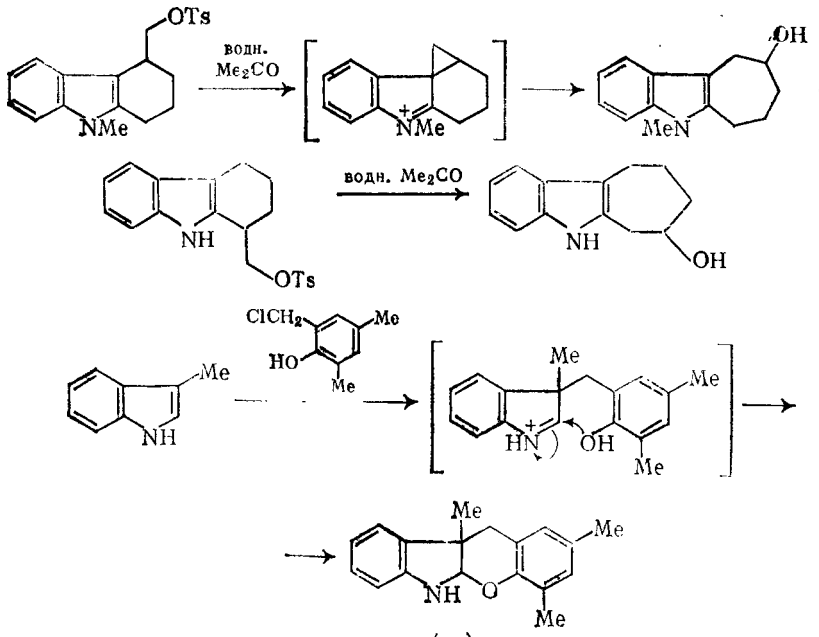



(31)

изучением меченых соединений и интерпретируется как процесс с участием трехчленного спироциклического индолениниевого катиона {схема (32)}. Совершенно аналогичный интермедиат использован для объяснения расширения цикла при сольволизе тозилата тетрагидрокарбазолилметанола {схема (33)}.

Простые бензилгалогениды недостаточно реакционноспособны, чтобы алкилировать индолы, однако более активные *о*- и *п*-гидроксибензилгалогениды алкилируют [60а]. При взаимодействии 2-гидрокси-3,5-диметилбензилхлорида с 3-метилиндолом получают интересное тетрациклическое соединение (**28**), образование которого можно рассматривать как внутримолекулярное улавливание индолениниевого интермедиата нуклеофильным фенольным кислородом {схема (34)} [60б].

Показано [61], что полифосфорный эфир эффективно превращает 2,3-дизамещенные индолы в 3-этилиндоленины. α-Хлоркето-




(28)

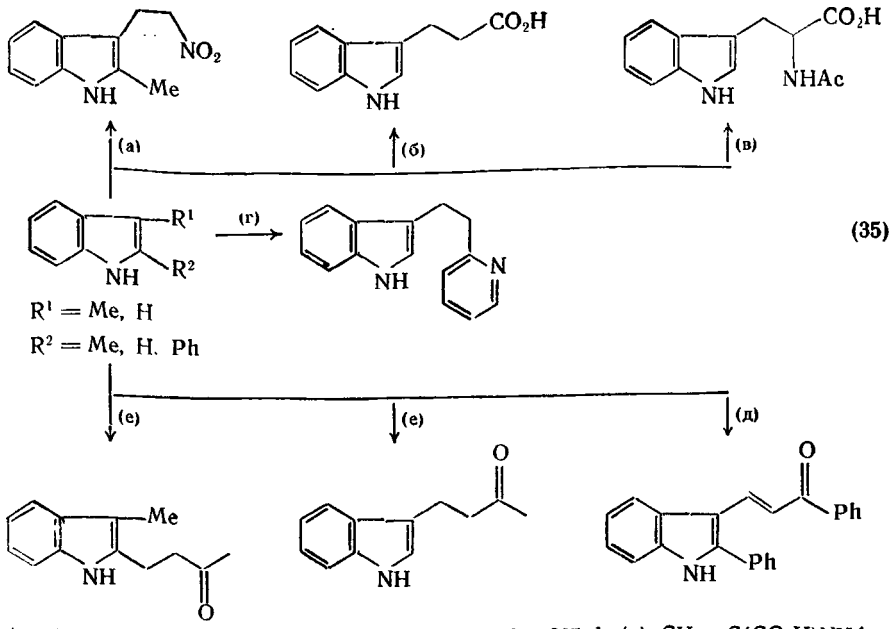
ны [62] алкилируют индолы в растворе уксусной и фосфорной кислот. Описано алкилирование индола борофторидом этилениминия [63], приводящее к триптамину. Олефины, содержащие сопряженные карбонильную, нитро, пиридил-2- и -4-ильные группы достаточно электрофильны, чтобы алкилировать индолы в β-положение. В некоторых случаях для таких сопряженных присоединений требуется кислотный катализ.

Изучение реакционной способности индола по отношению к нитроалкенам (в отсутствии кислоты) выявило следующий ряд активности [64]: 2-метил- > 3-метил- > 1,2-диметил- > 2-фенил- > > индол > 4-метил- > 2,3-диметилиндол (не реагирует).

На схеме (35) приведены типичные примеры различных продуктов замещения индолов, которые могут быть получены указанными выше путями [64, 65]. Особенно заслуживает внимания синтез *N*-ацетилтриптофана и нитроэтилиндолов, которые гидрированием можно превратить в триптамины.

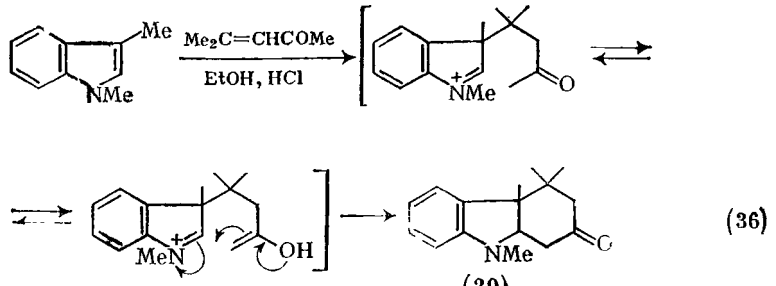
Важное значение при исследовании механизмов имеет образование трициклического кетона (**29**) при реакции 1,3-диметилиндола с мезитилоксидом {схема (36)} [66]. Предполагают, что образование (**29**) включает β-атаку для генерации катиона индоленинния, который, в свою очередь, улавливается внутримолекулярным енольным присоединением по С-2 иммониевой системы. Хотя аналогичный результат можно бы ожидать и при реакции 3-метилиндола с метилвинилкетоном, в действительности выделен






(35)

(а) $CH_2{=}CHNO_2$ [64]; (б) $CH_2{=}CHCO_2H$, AcOH [65а]; (в) $CH_2{=}C(CO_2H)NHAc$, AcOH, $Ac_2O$ [65б]; (г) α-пиридил-CH=$CH_2$, AcOH [65в]; (д) ClCH=CHCOPh [65г]; (е) $CH_2{=}CHCOMe$, AcOH, $Ac_2O$ [65д]



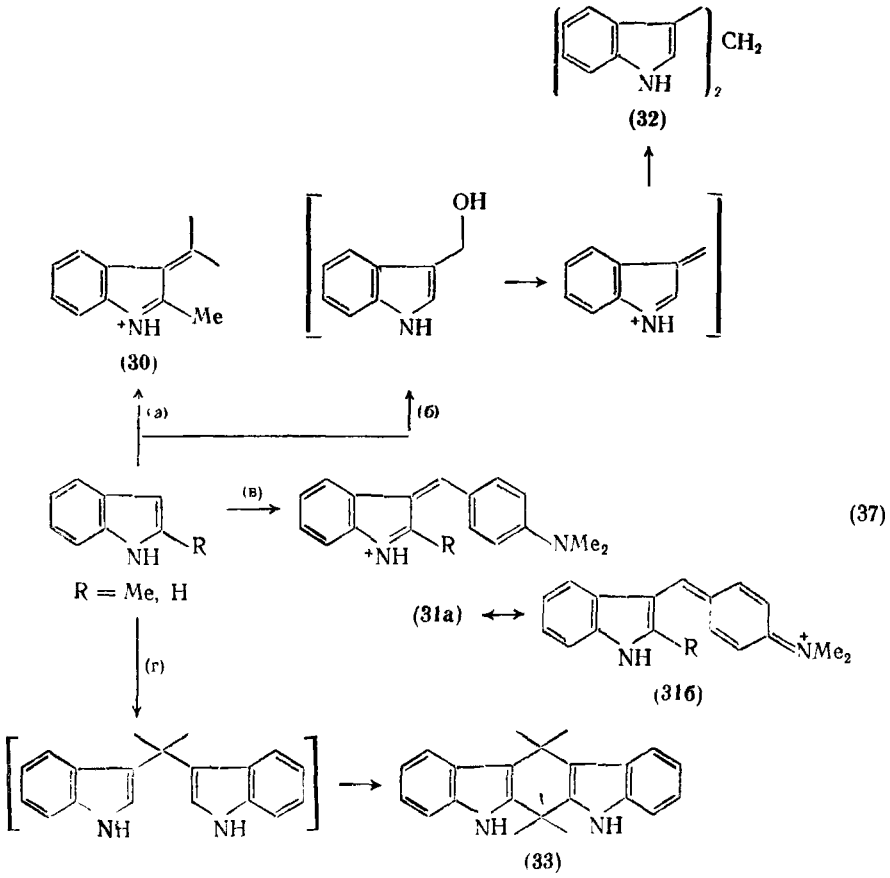

(36)

(29)

лишь продукт α-замещения [65а]. Это можно объяснить тем, что трициклический продукт, образующийся по пути, сходному с изображенным на схеме (36), может легко превращаться в исходные соединения в результате последовательности превращений (доступных в данном случае), инициируемых отщеплением протона от атома азота. Это должно приводить далее к построению более стабильного α-замещенного индола.

### 17.4.2.8. Реакция с карбонильным углеродом

При конденсации индолов с кетонами или альдегидами, катализируемой кислотами, могут быть получены два типа соединений в зависимости от того, вступает ли в реакцию с карбонильным




(37)

(а) $Me_2CO$, $H_2SO_4$, R = Me [68]; (б) $CH_2O$, HCl, R = H [70];
(в) *n*-$Me_2NC_6H_4CHO$, EtOH, HCl; (г) $Me_2CO$, $H^+$, R = H [72]

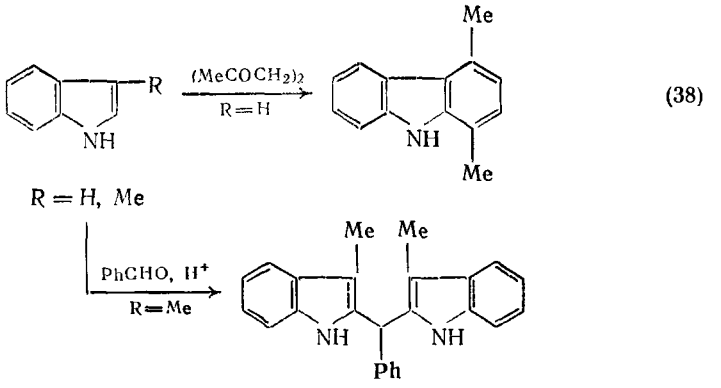
компонентом одна или две молекулы индола {схема (37)}. В сильно кислых средах, необходимых для взаимодействия как альдегидов, так и кетонов с индолами, имеющими в гетероциклическом ядре свободное положение у углерода, образуются карбинолы, но они не выделяемы, так как очень быстро происходит катализируемая кислотами дегидратация. В некоторых случаях из индолов со свободным β-положением могут быть получены кристаллические 3-алкилидениндолениниевые соли [67], чаще всего получаемые при взаимодействии с ароматическими альдегидами, хотя простейшим из таких полученных соединений [68] (30) является производное ацетона и 2-метилиндола. Интенсивно окрашенные катионы (31) образуются в растворе из α- или β-незамещенных индолов при конденсации с *n*-диметиламинобензальдегидом в подкисленном этаноле; на их образовании основана проба Эрлиха на подобные индолы [69].



Однако более обычным результатом индол-карбонильного взаимодействия является выделение дииндолилметана, например (32) [70], который образуется при нуклеофильном присоединении второй молекулы индола к первоначально образующемуся 3-алкилидениндолениниевому катиону.

3-Метилиндол также дает дииндолилметан, реакция идет по α-положению [71]. Действительно, конденсация по обоим положениям гетероциклического ядра наблюдалась при взаимодействии индола с ацетоном, что приводит к образованию пентациклического соединения (33) [72]. Циклические кетоны реагируют с 1,2-диметилиндолом в смеси уксусной и фосфорной кислот, давая 3-циклоалкенилиндолы [73].

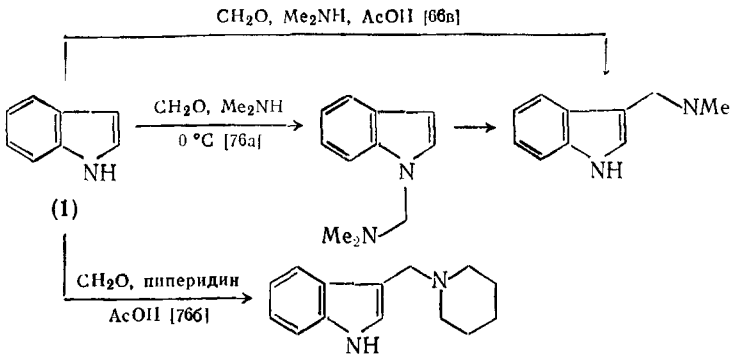
Конденсация индолов с дикарбонильными соединениями может быть сложной [74]. Одним из простейших случаев [75] является конденсация индола с гександионом-2,5, при которой обе карбонильные группы реагируют по обоим незамещенным положениям индольного ядра, в результате чего с потерей двух молекул воды образуется 1,4-диметилкарбазол {схема (38)}.




(38)

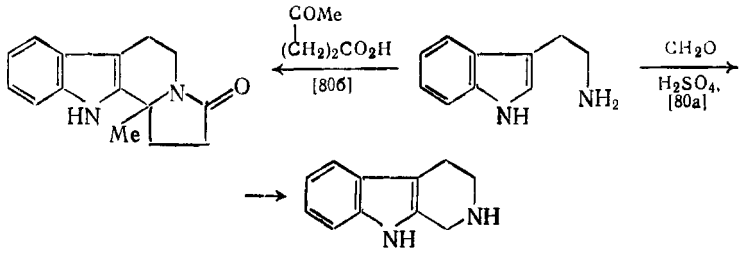
### 17.4.2.9. Реакция с иммонийными производными

Реакция Манниха легко протекает с индолами и существует много примеров ее применения в этой области. В своем простейшем виде она включает формальдегид-диметиламин и (часто) уксусную кислоту, которые вместе генерируют в качестве атакующего электрофила $CH_2{=}N^+Me_2$. Обычными типами получаемых соединений являются β-алкиламиноиндолы {схема (39)}, однако индол с блокированным β-положением может давать *N*- или α-замещенные соединения. Сам индол с формальдегидом и диметиланилином в отсутствии кислоты дает *N*-замещенное соединение, но только в мягких условиях [76а]. *N*-Диметиламинометилиндол легко изомеризуется, по-видимому с распадом на исходные и повторной атакой по C-3, превращаясь в термодинамически более стабильный C-замещенный продукт 3-диметиламинометил-




(39)

индол (грамин) [76б]. Изучение реакции с 3-пропилиндолом также показало [77], что в мягких условиях протекает *N*-замещение и что в этом случае изомеризация в С-замещенное соединение также имеет место, но по необходимости в α-положение и она требует более жестких условий. 2,3-Дизамещенные индолы дают *N*-диметиламинометил-2,3-дизамещенные соединения [78]; 1,2,3-триалкилиндолы могут замещаться в α-боковую цепь [79]. Эти данные поднимают вопрос, все ли межмолекулярные замещения по Манниху протекают через *N*-диметиламинометильные интермедиаты (см. также с. 500). Этот вопрос до сих пор не решен, хотя, по-видимому, первоначальная *N*-атака не обязательно предшествует *C*-замещению, о чем свидетельствует очень много примеров {на схеме (40) [80] представлены два таких примера} образования производных тетрагидро-β-карболина при внутримолеку-

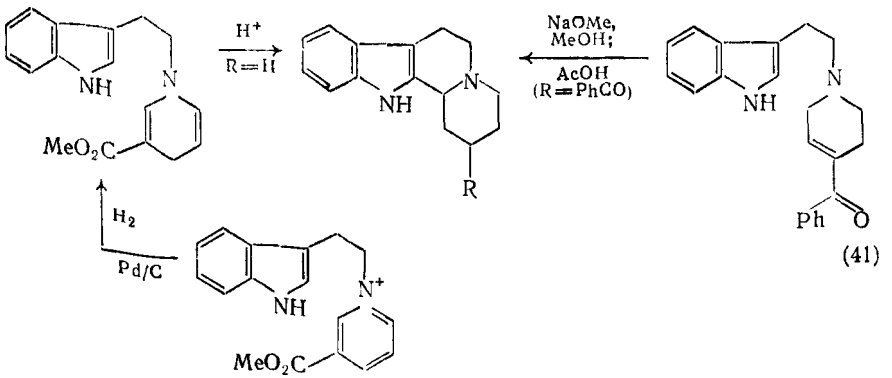



(40)

лярной циклизации по Манниху триптамина или его производных, в которых пространственные факторы не допускают межмолекулярной атаки по атому азота. Подобные циклизации интенсивно изучались в виду их важности для синтеза ряда индольных алкалоидов. Разработано несколько методов генерации необходимых иммониевых систем, отличных от классического взаимодействия карбонила, амина и кислоты. Два таких метода [81] приведены на схеме (41).

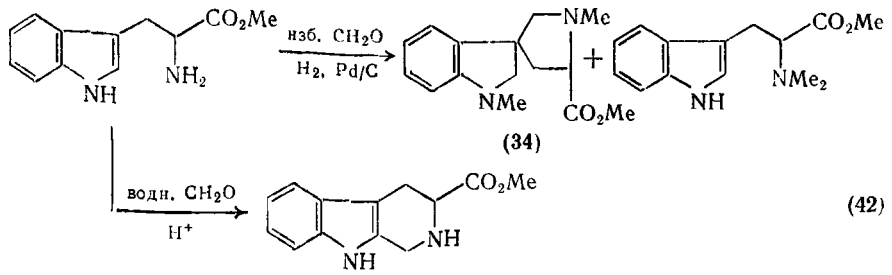
Дальнейшее уточнение механизма реакции связано с выяснением вопроса, является ли наблюдаемое α-замещение прямым или ему предшествует образование 3,3-дизамещенного индолениниевого катиона с последующей миграцией. Конечно, если интер-






(41)

медиат содержит в β-положении аминоалкильную и алкильную группы, то будет мигрировать первая, а не вторая, и таким образом получается наблюдаемый α-продукт Манниха [82]. Недавний эксперимент [83а, б], который, по-видимому, иллюстрирует улавливание 3-алкил-3-аминоалкилиндолениниевого катиона {схема (42)} заключается в реакции метилового эфира триптофана



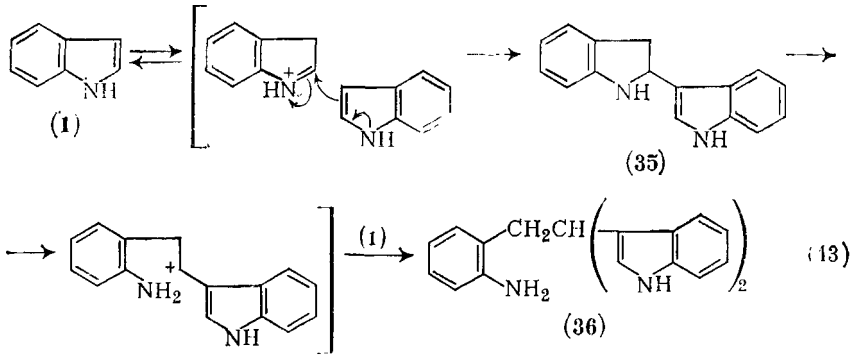

(42)

с избытком формальдегида в присутствии водорода и палладия на угле, что приводит к получению с переменным выходом (34).

Альтернативный взгляд на α-замещение по Манниху основывается на его известной обратимости [84], несмотря на аминоалкилирование по углероду. В этом случае можно рассматривать последовательность быстрой β-атаки и быстрой обратной реакции, построение же α-замещенного соединения идет путем более медленного прямого замещения. Наблюдалось и прямое α-алкилирование (см. с. 508), и показано [85], что так же, как при алкилировании, 6-гидроксигруппа повышает скорость образования α-замещенного продукта Манниха, по-видимому (по крайней мере частично) за счет прямой атаки.

При подходящей концентрации и pH, когда индол еще не полностью протонирован, образуются димеры и тримеры [86а], так же как и высшие олигомеры [86б]. Эту чувствительность к кислотам, особенно у индолов, не содержащих заместителей при С-2, следует всегда иметь в виду при выборе условий реакции. Механизм образования олигомеров заключается в действии протониро-

ванного индола как электрофильной иммониевой системы на соответствующий, замещенный по Манниху непротонированный индол. На схеме (43) показано образование димера (**35**) и три-

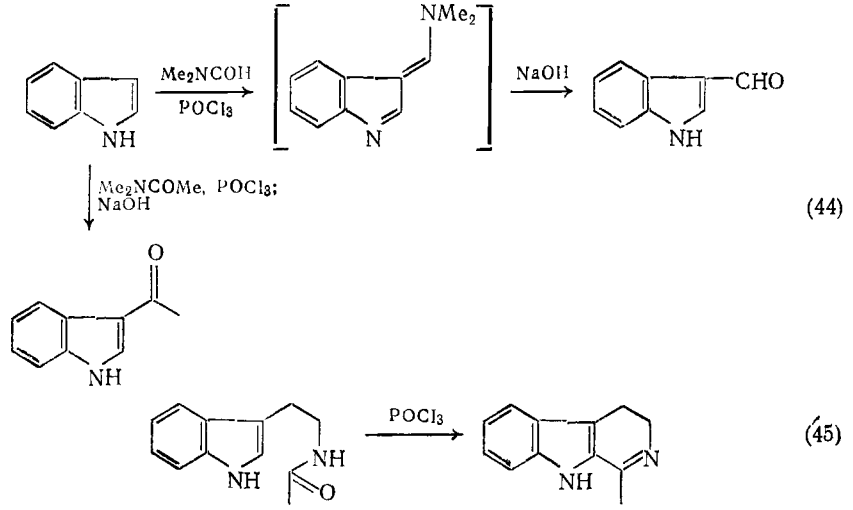


(43)

мера (**36**). 3-Метилиндол дает димер при замещении в α-положение. 2-Метилиндол не димеризуется, так как его протонированная форма недостаточно электрофильна при затрудненном α-положении.

### 17.4.2.10. Ацилирование

Формилирование индола [87] по Вильсмейеру-Хааку {схема (44)} идет эффективно и дает 3-формилиндол {схема (44)};



(44)

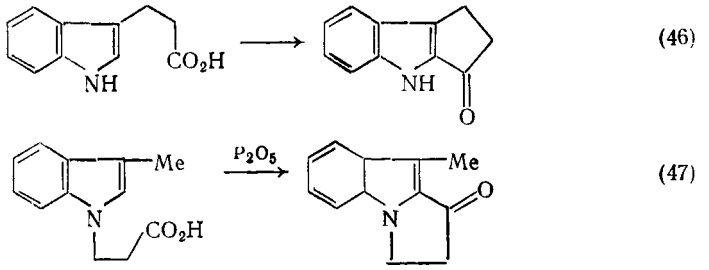
(45)

*N*-формилирование наблюдается у 3-замещенных индолов, но обычно сильные щелочи их немедленно гидролизуют до исходного индола. Даже дезактивированные индолы, такие как 2-этоксикарбонилиндол, легко β-формилируются этим методом [89]. При использовании диметиламидов кислот, других чем муравьиная кислота, этот метод может быть распространен для получения 3-кетонов [90]. Внутримолекулярные реакции Вильсмейера [91] с *N*-ацилтриптаминами дают дигидро-β-карболины {схема (45), образование ядра стабилизирует иминную связь}.



Одно из исследований [88] реакционной способности индолов проведено применительно к реакции Вильсмейера и установлено, что она изменяется в ряду: 2-метил- > 1-метил- > индол > 2,3-диметил- (95 % реакции идет по азоту) ≈ 3-метил- (по азоту). Эта работа установила также соотношение реакционной способности положений β : α, оказавшееся равным 460.

β-Положение индольного ядра достаточно нуклеофильно, чтобы реагировать с ангидридами кислот при повышенной температуре без катализа кислотами Льюиса. Так, индол можно β-ацетилировать уксусным ангидридом [92] (присутствие уксусной кислоты помогает подавлять *N*-ацетилирование) с образованием смеси 1-ацетил- и 1,3-диацетилиндолов. *N*-Ацильная группа в индолах чрезвычайно легко гидролизуется под действием слабых оснований. *N*-Ацетилиндол, получающийся при реакции индола с уксусным ангидридом и ацетатом натрия, по-видимому через стадию образования индолил-аниона (см. с. 520), недостаточно реакционноспособен, чтобы ацилировать ядро. 3-Метил- и 1,3-диметилиндолы можно α-ацетилировать уксусным ангидридом [93], но эта реакция требует применения трифторида бора как кислоты Льюиса (катализатора). Внутримолекулярные ацилирования индолов в α-положение [93, 94] катализируются полифосфорной кислотой {схемы (46), (47)}.

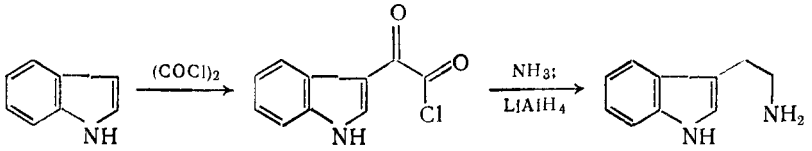


(46)

(47)

Трифторуксусный ангидрид ацилирует индол [95] в растворе диметилформамида по С-3, а в дихлорметане — преимущественно по азоту. Слабощелочной гидролиз 3-трифторацетилиндолов является хорошим методом получения индолкарбоновых-3 кислот.

Оксалилхлорид гладко реагирует с β-замещенными индолами [96] при комнатной температуре. При последующей этерификации и восстановлении это открывает удобный путь [97] получения триптофанов или — при взаимодействии с аммиаком или аминами и далее восстановление — удобный путь получения триптаминов [96б] {схема (48)}.



(48)

*N*-Ацетил- и 1,2,3-триметилиндолы в присутствии хлорида алюминия ацетилируются по С-6 [98].

### 17.4.3. НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ И ДЕПРОТОНИРОВАНИЕ

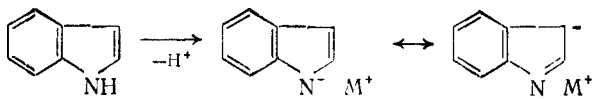
#### 17.4.3.1. Кислотность и структура солей

Наиболее кислым протоном в индольном ядре является протон при азоте. Обладая p$K_a$, равным 16,97 [99а], он лишь немного кислее, чем спиртовый протон, однако индолы аналогично спиртам могут легко превращаться в соли при действии сильных оснований, таких как гидрид натрия, реагенты Гриньяра или (во многих случаях) *трет*-бутилат калия. Депротонированные индолы известны как индолиланионы. Индолы, содержащие соответствующие кислотные заместители, например 2- или 3-ацильные группы, являются значительно более сильными кислотами (3-формилиндол имеет p$K_a$ 12,36 [99а], 2-формилиндол имеет p$K_a$ 14,00 [99б]) и соответственно требуют для протонирования более мягких условий, а именно достаточными являются водный или спиртовый гидроксид натрия. Интересно отметить, что большим эффектом, повышающим кислотность, обладает 3-ацилиндол в силу расширения сопряжения в 3-ацилиндолил-анионе, как это представлено в канонической форме (38б) {схема (50)}, что исключается для 2-изомера.

В силу различной реакционной способности амбидентного индолил-аниона в ассоциации с катионами щелочных металлов (37а) по сравнению с индолилмагнийгалогенидами (индолильными реагентами Гриньяра) (37б) (см. стр. 521) вопрос об их строении дискутировался в течение долгого времени. Изучение спектров ЯМР [100] показало, что оба типа соединений в основном обладают ионным характером и в обоих типах металл ассоциирован с азотом, однако сила этой ассоциации различна. Во всех растворителях кроме ГМФТА индолилмагнийгалогениды ассоциированы сильнее, в то время как соли щелочных металлов имеют более ионный характер. Например, показано [100], что в смеси индола и индолилнатрия происходит быстрый обмен водорода при азоте, в то время как для индола и индолилмагнийбромида за исключением раствора в ГМФТА ситуация противоположная.

*N*-Метил- [101а] и *N*-бензолсульфонил-индолы [101б] депротонируются алкиллитием по α-углеродному атому {схема (51)}. По-



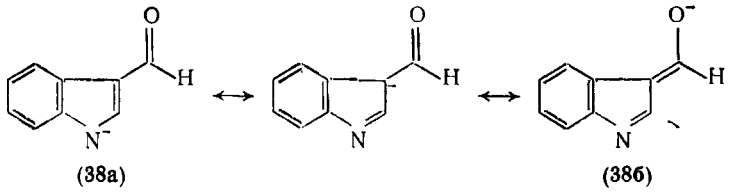


(49)

(37)

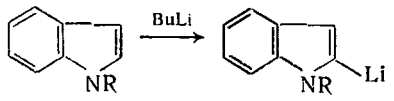
(а) M = Na, K, Li

(б) M = MgBr, MgI



(50)

(38а) (38б)



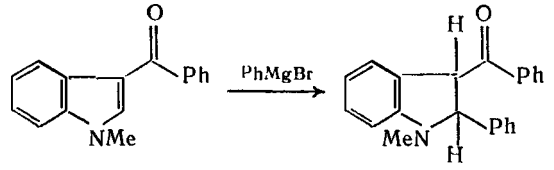
(51)

R = Me, $PhSO_2$

учительное сравнение [101в] влияния этих двух заместителей у азота четко проявляется на примере депротонирования 1-метил-5-метоксииндола и 1-бензолсульфонил-5-метоксииндола. В случае первого конкурентное депротонирование приводит к введению лития в α-положение и оба *орто*-положения к метоксильной группе в гомоциклическом ядре, в то время как во втором случае *N*-бензолсульфонильный заместитель значительно повышает кислотность α-протона, так что депротонирование проходит только по С-2.

#### 17.4.3.2. Нуклеофильное замещение

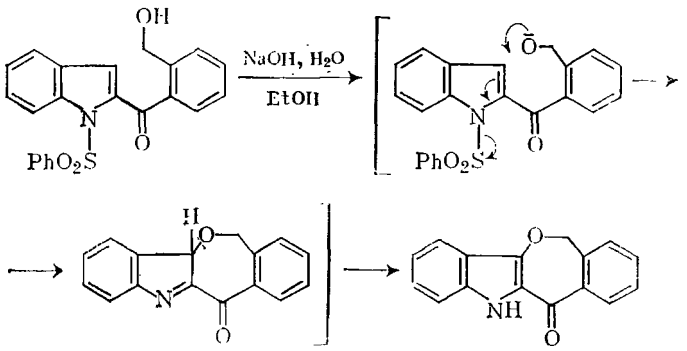
Примеры нуклеофильного присоединения или замещения нейтрального ядра индола очень редки. Фенилмагнийгалогенид присоединяется к 3-бензоил-1-метилиндолу {схема (52)} [102а]. Сравнимого 1,4-сопряженного присоединения к 2-ацилиндолам, повидимому, не происходит [102б]. Замещение иода в 3-иодиндоле



(52)

на ацетоксигруппу, облегчаемое ионами серебра, служит удобным методом [103] получения 3-ацетоксииндола (см. с. 536). Перегруппировки *N*-хлориндола [104а], *N*-тозилокси-2-фенилиндола [104б] и *N*-(4-нитробензоилокси)-2-фенилиндола [104в] в их соответствующие 3-замещенные изомеры могут служить примерами

$S_N2'$-типа нуклеофильного замещения по β-положению индола с удалением заместителя у азота. Получены первые четкие примеры потенциальных синтетических возможностей таких процессов [105]; внутримолекулярное замещение алкоголятом 2-ацил-*N*-бензолсульфонилиндолов с отщеплением заместителя при азоте в виде бензолсульфината {например, по схеме (53)}, приводит к новому тетрациклическому соединению.




(53)

### 17.4.3.3. Реакции депротонированных индолов

Синтетическое применение депротонированных индолов связано с их реакционностью по отношению к электрофилам и в итоге к алкилированию, ацилированию, карбоксилированию и т. д. исходного индола. Существует препаративно используемое различие между индолилмагнийгалогенидами и другими солями. В простейшем виде это различие можно определить, сказав, что индолилмагнийгалогениды реагируют с электрофилами главным образом по β-углероду, в то время как соли щелочных металлов реагируют главным образом по атому азота. Эту разницу в реакционной способности приписывают [100, 106] более тесной ассоциации азота с магнием и большей склонности солей к отщеплению ионов натрия, калия и лития. Можно провести параллель с амбидентной реакционностью енолат-анионов к ассоциации с различными противоионами. Эта точка зрения подтверждается реакцией индолилмагнийгалогенидов в ГМФТА, когда растворитель промотирует отделение металла от атома азота, в силу чего «типичная» реакционная способность полностью обращается [106] и реакция с метилиодидом идет только по атому азота; у щелочных солей имеется лишь слабая тенденция к реакции [106], особенно в β-положение. Для литиевых солей она выражена несколько сильнее, чем для натриевых и калиевых солей, но эта тенденция может быть снята проведением реакции в диполярно ионизованном растворителе. Кроме отмеченного выше различия имеются и другие аспекты реакционной способности индолил-анионов, которые влияют на соотношение образующихся продуктов



замещения N/C-3, в частности природа электрофила [107]. Так, галогены, которые имеют тенденцию реагировать по механизму $S_N1$, более склонны к β-атаке, нежели, например, первичные алкилгалогениды.

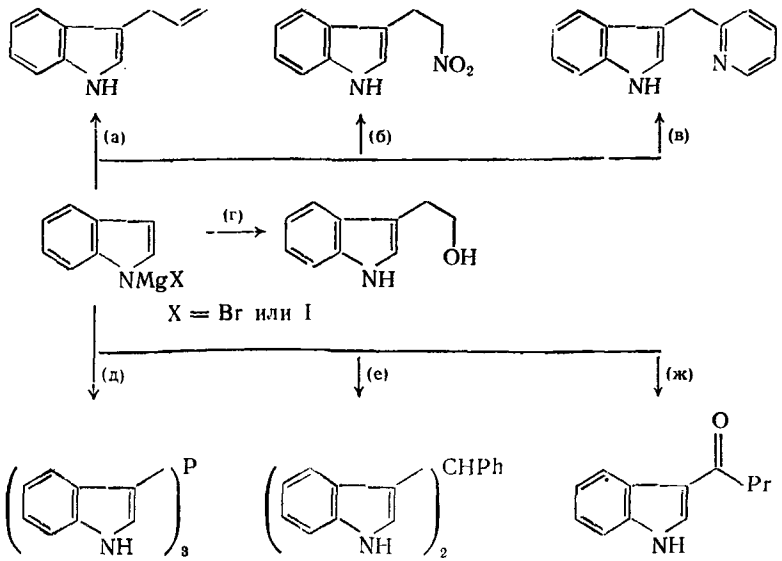
Взаимодействие индолилмагнийгалогенида с водой регенерирует индол. Изучение этого процесса с помощью $D_2O$ [108] показало его сложность, однако происходящее N и/или C-3 дейтерирование в большой степени зависит от количества взятой $D_2O$. 3-Дейтероиндол, легкого получения которого можно было бы ожидать таким путем, можно получить [109] обменом через индолил-анион в водном щелочном растворе [109]; тем не менее чаще всего его получают обменом, катализируемым кислотами (см. с. 497).

Традиционно *N*-алкилирование индолов лучше всего [110а] осуществлять с использованием натриевых солей, получаемых действием на индолы амида натрия в жидком аммиаке. Позднее разработаны и более удобные методы, дающие лучшие выходы продуктов *N*-алкилирования. Например, все приведенные ниже условия дают более чем 90 %-ный выход *N*-метилиндола, исходя из самого индола: гидроксид калия в ДМСО [110б], гидрид натрия в ГМФТА [110а], этилат таллия в ДМФА [110а] или катализ фазового переноса [110д, е] со смесью бензола, 50 %-ного водного гидроксида натрия и четвертичной соли, такой как тетра-*н*-бутиламмонийгидроксид [110д]. Для алкилирования более кислых индолов, например 3-формилиндола, достаточны более мягкие условия, в частности применение в качестве основания карбоната натрия [111].

Многочисленные [112] примеры алкилирования по C-3, ацилирования и других замещений осуществлены с применением индолилмагнийгалогенидов {схема 54} [113].

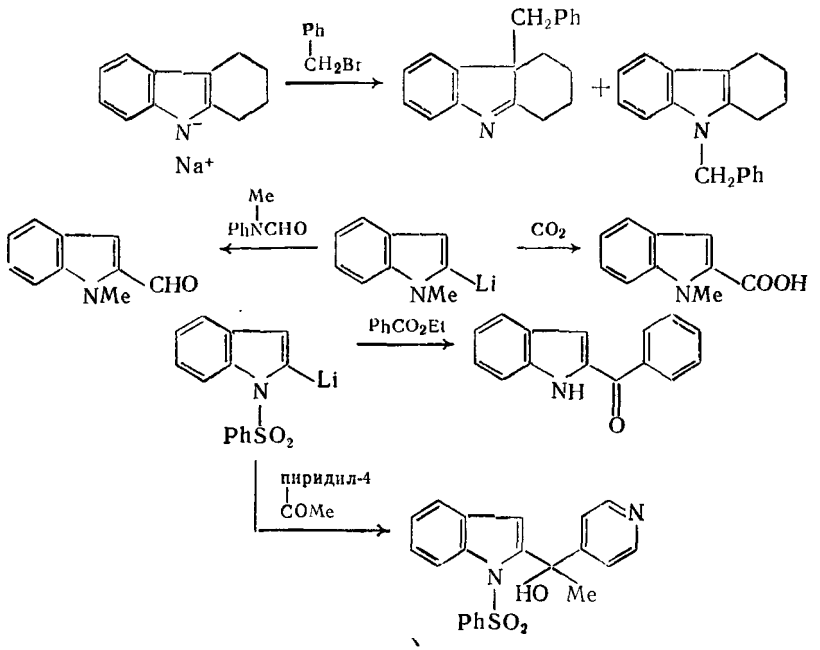
β-Алкилирование 2,3-дизамещенных индолов, например тетрагидрокарбазола, лучше всего проводить с помощью реагентов Гриньяра [107а], что дает 3,3-дизамещенный 3*H*-индол {схема (55)}.

Известно [101а], что α-депротонированный 1-метилиндол нормально реагирует с электрофилами и, таким образом, служит исходным для введения α-заместителей [101а, 114] {схема (56)}. С применением [115] в химии индола *п*-толуолсульфонильной [115] и бензолсульфонильной групп [101б]в качестве легко удаляемых защит азотных функций и установлением того, что 1-бензолсульфонилиндол [101б] также можно депротонировать и замещать по α-углероду, стал доступен прекрасный метод введения заместителей в это положение индольного ядра, незамещенного по азоту {например, по схеме (57)}. Защитную группу можно удалить обычным образом, щелочным гидролизом, и особенно легко в случае 2-ацил-1-бензолсульфонилиндолов: непосредственно в процессе реакционной обработки.




(54)

(а) $CH_2{=}CHCH_2Br$ [113а]; (б) $CH_2{=}CHNO_2$ [113б]; (в) (пиридил-2)$CH_2Cl$ [113в]; (г) этиленоксид [113г]; (д) $PCl_3$ [113ж]; (е) PhCHO [113е]; (ж) PrCOCl [113д]




(55)

(56)

(57)

Неожиданно мало имеется примеров прямого ацилирования щелочных солей индолов [116]; понятно, что одной из причин этого является чувствительность *N*-ацилиндолов к щелочному



гидролизу. *N*-Тозил- [115] и *N*-бензолсульфонилиндолы [101б] можно получить взаимодействием натриевых солей, в свою очередь получаемых действием на индолы гидрида натрия в ДМФА.

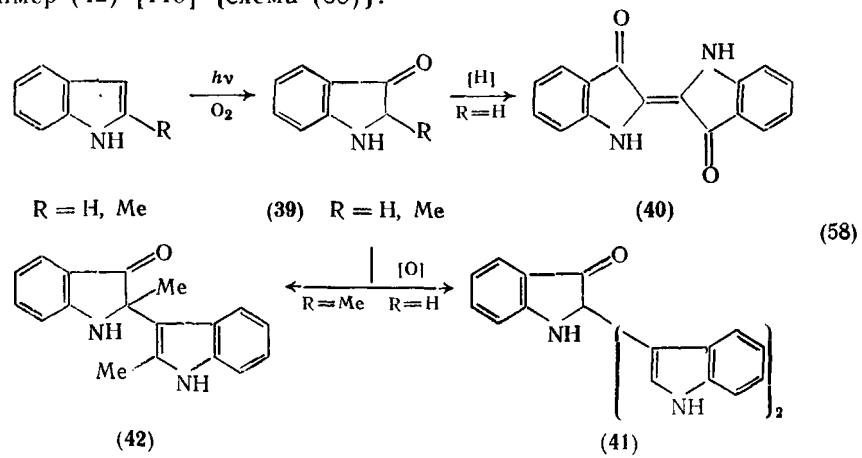
Другими типами замещений, которые почти несомненно протекают по пути равновесной концентрации индолил-анионов в растворе, являются *N*-хлорирование водным раствором гипохлорита натрия [104а], *N*-ацетилирование уксусным ангидридом и ацетатом натрия, β-нитрозирование [117] и β-нитрование [118] спиртовым этилатом натрия и пентилнитритом или этилнитратом соответственно.

### 17.4.4. РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ ЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

В силу высокой электронной плотности индольная система подвергается разнообразным атакам окисляющими агентами; это разнообразие сильно варьирует как по эффективности, по месту, так и по степени окисления. Во многих случаях нельзя с уверенностью предсказать, какое соединение будет получено, так как даже незначительное изменение в структуре окисляемого соединения или условий окисления могут изменить направление процесса, и часто получаются смеси веществ.

#### 17.4.4.1. Действие кислорода, озона, пероксидов и сульфоксида

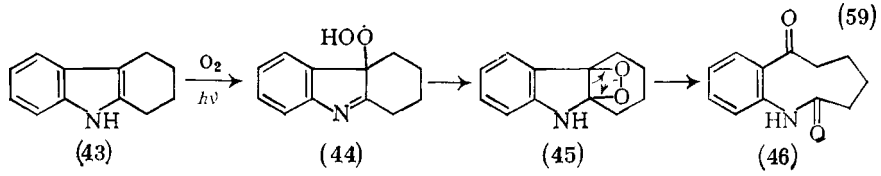
В присутствии воздуха и на свету сам индол окисляется до индоксила (**39**), который далее при окислительном сочетании дает индиго (**40**) и «тример» (**41**). Аналогично, 2-метилиндол дает димер (**42**) [119] {схема (58)}.



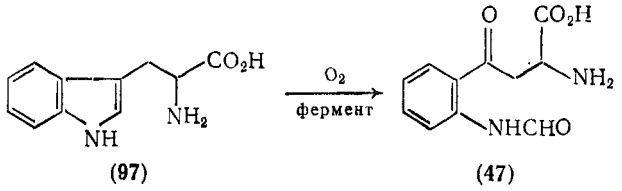

(58)

Обстоятельно изучена реакция кислорода с 2,3-диметилиндолом, особенно в работах [120]. Так, свободнорадикальная атака кислородом тетрагидрокарбазола (**43**) дает индоленилгидроперок-

сид (44), который можно выделить с хорошим выходом при использовании неполярных растворителей. В полярной среде гидропероксид неустойчив и дает диоксэтан (45), который легко раскрывается в кетолактам (46) {схема (59)}. Это рассматривают как общий механизм реакций, при которых происходит окислительное расщепление 2,3-связи в индолах. В частности, метаболизм триптофана (97) *in vivo* до формилкинуренина (47) требует присутствия кислорода и специфического фермента и, по-видимому, также включает промежуточное образование 3-гидропероксида {схема (60)}.

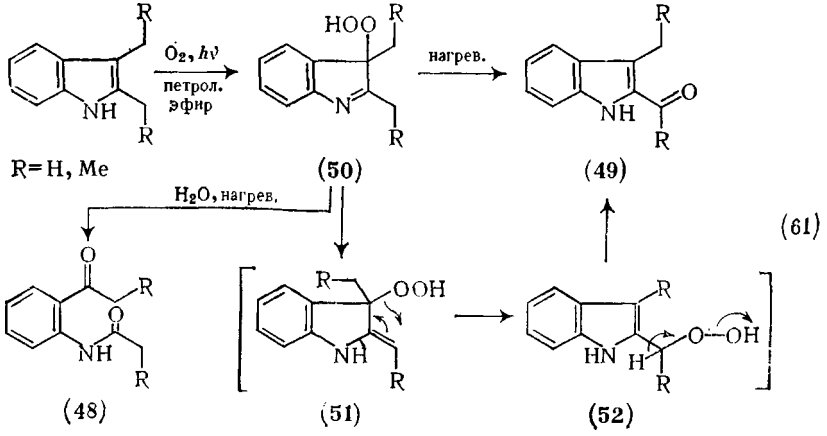



(59)




(60)

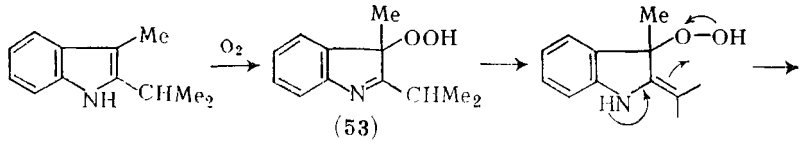
Автоокисление 2,3-диэтил- и 2,3-диметилиндолов кроме ожидаемых кетоамидов (48) дает 2-ацилиндолы (49) [121]. Один из возможных механизмов образования последних приведен на схеме (61). Он включает таутомерию 3-гидропероксида (50) в (51) и аллильную перегруппировку в индолилгидропероксид (52), который разлагается в (49) {схема (61)}.



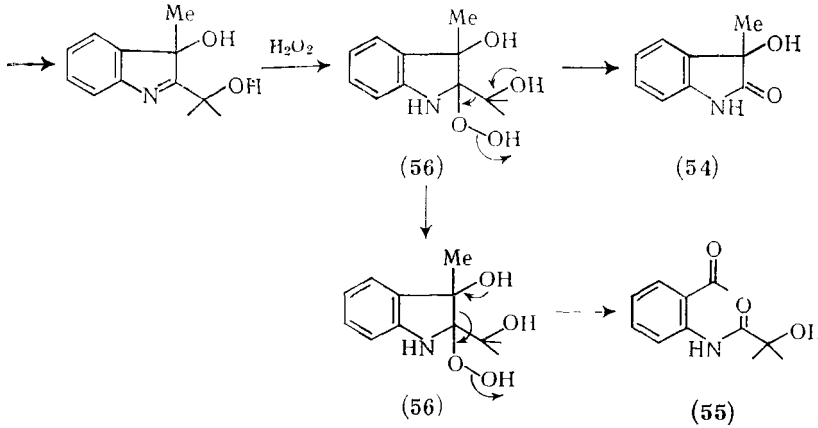

(61)



При окислении 2-изопропил-3-метилиндола кислородом в растворе гексана первоначально образуется 3-гидропероксид (53), далее окисляющийся до 3-метилдиоксиндола (54) и ациламида (55) {схема (62)} [122а]. При конкурентной фрагментации содер-

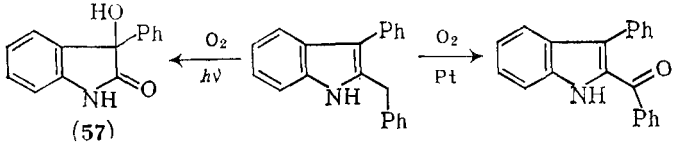



(62)

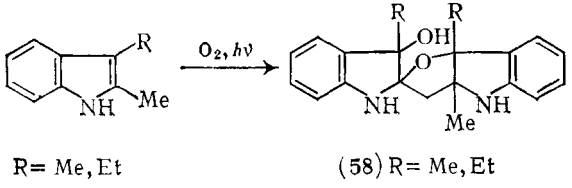



(63)

жащего две эквивалентные гидроксильные группы гидропероксида (56), вызванной распадом пероксидной группировки, образуются два соединения {схемы (62), (63)}. Автоокисление 2-бензил-3-фенилиндола дает диоксиндол (57), аналогичный диоксиндолу (54), однако кислород в присутствии катализатора окисляет метиленовую группу и образуется 2-бензоил-3-фенилиндол {схема (64) [122б].




(64)

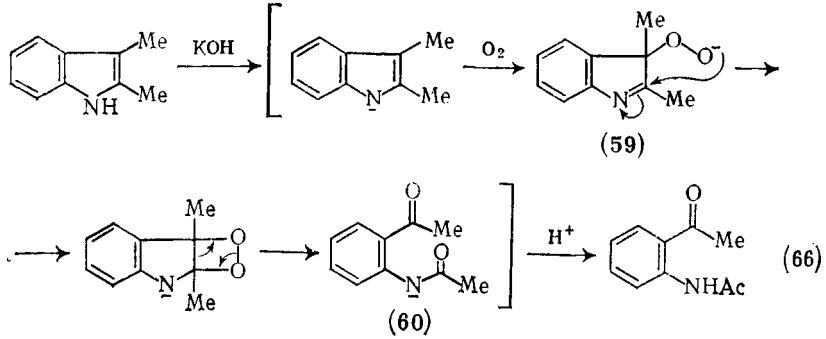



(65)

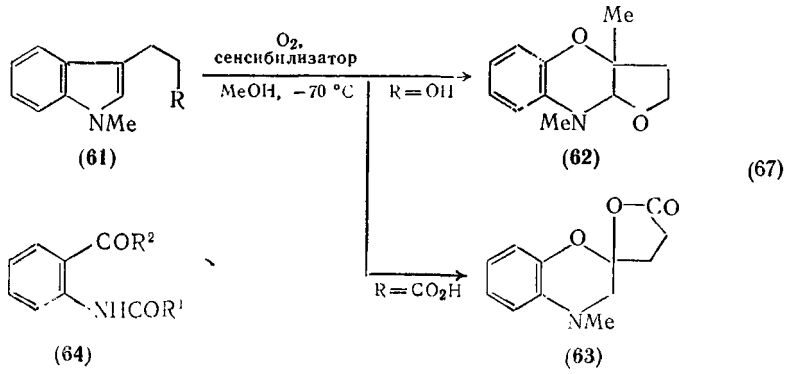
Для 2,3-диметил- и 2-метил-3-этилиндолов показан еще один тип трансформации, при которой оба дают димерные продукты

(58), образующиеся, по-видимому, в результате атаки промежуточного 3-гидропероксида не вошедшим в реакцию исходным индолом {схема (65)} [123].

Многие индолы при экспонировании в присутствии кислорода в щелочном растворе в протонной среде проявляют хемолюминесценцию. В этих условиях 2,3-диметилиндол испускает свет при 520 нм, что коррелирует со спектром флуоресценции о-ацетамидоацетофенона [124]. Последний является известным продуктом, образующимся из индоленин-3-гидропероксида, который показывает ту же люминесценцию при действии КОН в ДМСО в отсутствии кислорода. На основании этих наблюдений предложен механизм реакции, представленный на схеме (66), согласно которому гидропероксид-анион (59) циклизуется в диоксэтан, который, в свою очередь, перегруппировывается в анион *о*-ацетамидоацетофенона (60), находящийся в возбужденном синглетном состоянии. Свет испускается, когда последний переходит в основное состояние и протонируется.



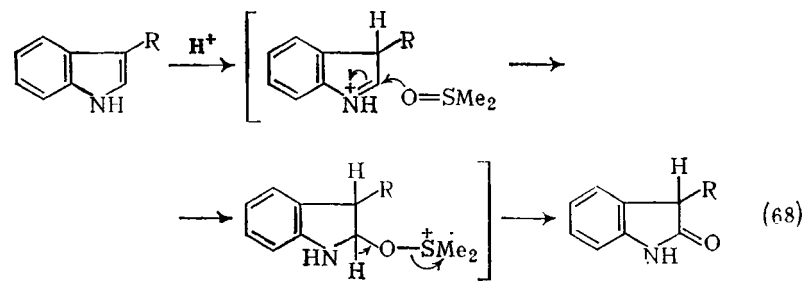

Иррадиация соединений типа (61) в присутствии кислорода и сенсибилизатора приводит, среди прочего, к внедрению атома кислорода в 3,3а-связь с образованием (62) и (63) [125] {схема (67)}.






Обычно озонолиз простых 2- и 3-замещенных индолов размыкает 2,3-связь с образованием *о*-ациламинофенилкетонов и -альдегидов (64) [126]. Окисление индола и 2-метилиндола пероксидом водорода и пероксикислотами приводит к получению тех же продуктов, что и при автоокислении; 3-метилиндол окисляется перуксусной кислотой до 3-метилоксиндола, в то время как пербензойная кислота размыкает его до *о*-формамидоацетофенона [122]. Более общим реагентом, размыкающим 2,3-связь, является пероксид водорода с молибдатом аммония [127]. Взаимодействие 1-метилиндолов с пероксидом бензоила приводит к соответствующим 2- и 3-бензоилоксиндолам с выходом 62—81 % [128].

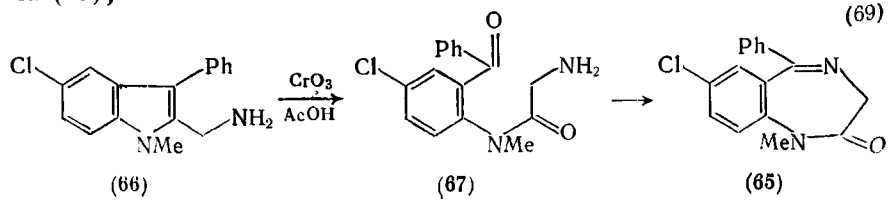
Прекрасный новый метод окисления 3-замещенных индолов, дающий высокие выходы оксиндола, состоит в использовании диметилсульфоксида в концентрированной HCl [129а]. Вероятный механизм реакции заключается в нуклеофильной атаке сульфоксида на 3*H*-индолий-катион с последующим отщеплением диметилсульфида {схема (68)}. Сообщалось об окислении 2,3-диме-



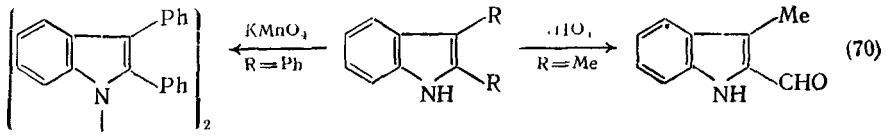

тилиндолов в 3-ацилпроизводные действием дихлордицианобензохинона, идущем с высоким выходом [129б].

### 17.4.4.2. Действие неорганических окислителей

Хотя хромовая кислота часто размыкает индолы до *о*-ациламиноантраниловых кислот и -кетонов, выходы обычно бывают невелики, если только карбоциклическое ядро не стабилизовано электроноотталкивающей группой [130]. Другими продуктами реакции являются оксиндолы и изатины, а также димеры, образующиеся сочетанием индоксилов. Практически ценным является получение бензодиазепинона (65) из (66) через (67) [131] {схема (69)}.



Перманганат калия (и диоксид марганца) также имеют тенденцию расщеплять 2,3-связь в индолах, однако если этот процесс затруднен, то могут образоваться другие продукты, такие как димер (68) из 2,3-дифенилиндола {схема (70)} [132].

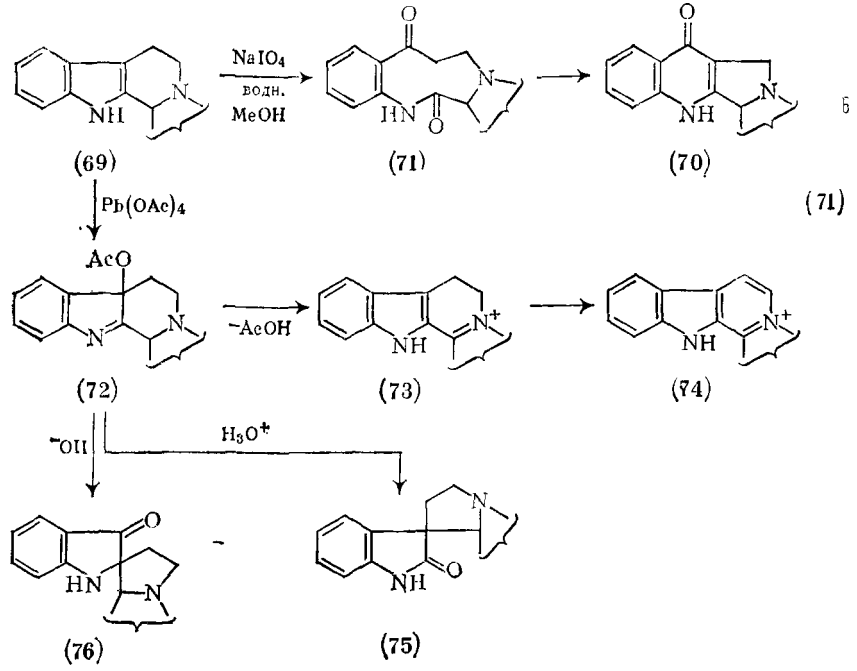



(70)

(68)

Значительно более мягким и специфичным реагентом для размыкания замещенных индолов является периодат натрия, дающий с высокими выходами кетоамиды, в частности при окислении 2,3-диметилиндола выход достигает 85 % [133]. С другой стороны, реакция с водной кислотой протекает иначе: окисление α-метильной группы приводит к 3-метил-2-формилиндолу с невысоким выходом. Периодат натрия применен и для превращения тетрагидро-β-карболинов (69) в γ-хинолоны (70) через промежуточно образующиеся кетолактамы (71) [134] {схема (71)}.

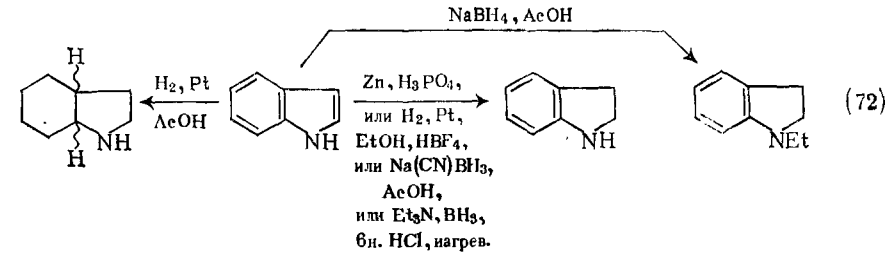
Тетраацетат свинца также окисляет α-метиленовые группы до карбонильных или до *гем*-диацетатов, однако наиболее широкое применение этот реагент получил для трансформации тетрагидро-β-карболиновых алкалоидов {схема (71)} [135]. В этом случае первым продуктом является β-ацетоксииндоленин (72), который может элиминировать уксусную кислоту, давая (73). Последний при нагревании с избытком тетраацетата свинца превращается в соединение с карболиниевой системой (74). С другой стороны, β-ацетоксииндоленин (72) может перегруппировываться в кислой среде в оксиндол (75), а в щелочной среде — в индолинон (76).




(71)

## 17.4.5. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

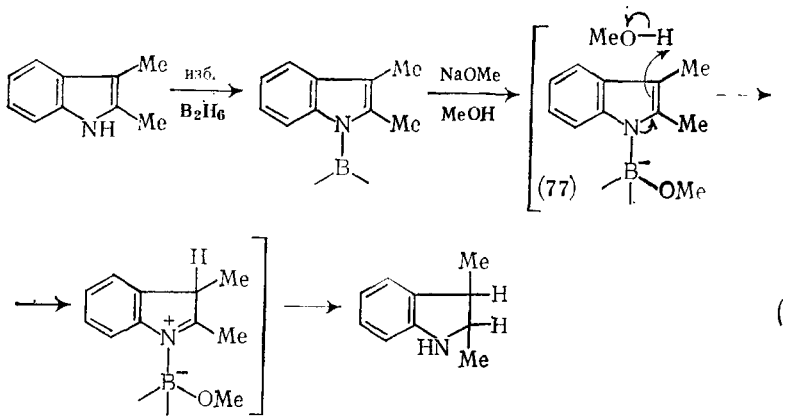
Методы полного насыщения индольных ядер достаточно известны [136], однако методы, позволяющие гладко и селективно восстанавливать либо карбоциклическое, либо гетероциклическое ядро, стали доступны лишь недавно. Большинство методов, пригодных для восстановления гетероцикла, требуют кислой среды и почти наверняка протекают при восстановлении в равновесной концентрации 3*H*-индолиниевого катиона [137а]. Одной из трудностей, связанной с применением кислот, является склонность индолов к олигомеризации (см. с. 515). Однако эту нежелательную тенденцию можно снизить применением комбинации цинковой пыли и фосфорной кислоты [137б], платины, водорода, спирта и фторборной кислоты [137а], что дает возможность восстанавливать соединения до 2,3-дигидроиндолов (индолинов). Наиболее удобным методом превращения индолов в индолины служит использование цианоборогидрида натрия и уксусной кислоты [137в]; сам борогидрид натрия в уксусной кислоте также восстанавливает индолы в индолины, но одновременно вызывает алкилирование по атому азота {схема (72)}.




(72)

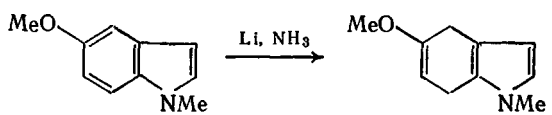
Показано [137г], что комбинация триэтиламина, борана и сильной кислоты довольно успешно восстанавливает индол до индолина. Сам диборан способен восстанавливать индолы с незамещенным атомом азота [138] до соответствующих индолинов, но не восстанавливает *N*-алкилиндолы. После начала первичной реакции с избытком диборана добавляют алкоголят, который, как полагают, промотирует восстановление, присоединяясь к борану [см. (77)], что ведет к протонированию и восстановлению гетероциклического ядра {схема (73)}.

Восстановление индолов по Берчу [139] контролируется двумя факторами: наличием или отсутствием атома водорода у азота в

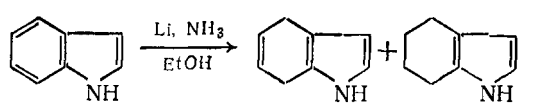


(73)

гетероцикле и применением спирта в качестве источника протона. *N*-Замещенные индолы могут быть восстановлены до индолинов литием в жидком аммиаке. Полагают [139а], что реакция протекает через дианион, образующийся в результате последовательного присоединения двух электронов, с последующим протонированием по гетероциклу. Комбинация лития, жидкого аммиака и этанола приводит к восстановлению карбоциклического ядра [139]. Спирт обеспечивает улавливание первоначально образующегося радикал-аниона с протонированием карбоциклического ядра, а также (в случае *N*-незамещенных индолов [139б]) обеспечивает репротонирование индолил-аниона, образующегося при взаимодействии с литием, и приводит к нейтральному индолу, который *может* присоединять электрон. Таким образом, этим методом из 1-метил-5-метоксииндола легко получают 4,7-дигидро-1-метил-5-метоксииндол [139а] {схема (74)}; из самого индола образуется смесь 4,7-дигидро- и 4,5,6,7-тетрагидроиндолов [139б] {схема (75)}.



(74)



(75)

### 17.4.6. СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

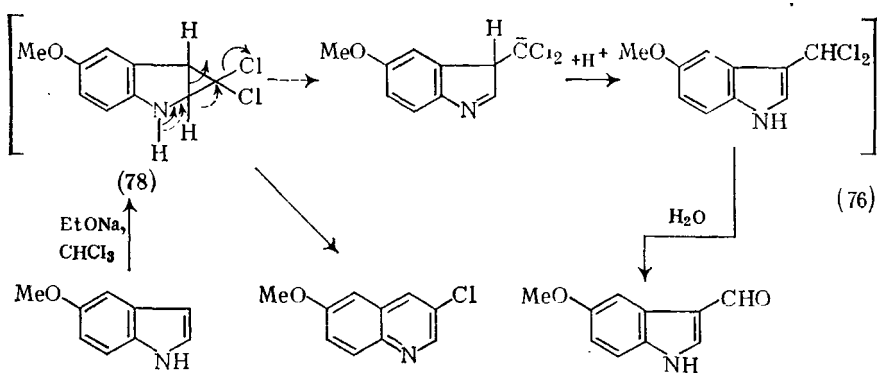
О реакционной способности индолов по отношению к свободнорадикальной атаке известно немного, и основываясь на известных в настоящее время фактах, трудно сделать какие-либо обобщения. Взаимодействие индола с бензильными радикалами [140] приводит с очень малой эффективностью к смеси 1-, 3-моно-, 1,3- и 2,3-дибензилированных индолов. Гидроксилирование перок-



сидом водорода и сульфатом железа [141] также дает очень плохие выходы [141а] 4-, 5-, 6- и 7-гидроксииндолов как результат атаки по карбоциклическому ядру. В другом исследовании основным продуктом оказался 4-гидроксиизомер [141б]. Несколько успешнее оказались реакции [142], протекающие в условиях, когда пероксид бензоила разлагался непосредственно в присутствии 1-метил- или 1,3-диметилиндолов, хотя и здесь наблюдалось замещение по различным положениям. Первое соединение давало 3-бензилокси-1-метилиндол, второе замещалось по положению 2.

### 17.4.7. РЕАКЦИИ С КАРБЕНАМИ

Из большого числа примеров карбеноидной атаки индолов наиболее изученной [143] является взаимодействие индолов с галокарбенами. В зависимости от замещения и соблюдения условий реакции получают 3-формилированное соединение (результат классической реакции Раймера-Тимана, возможно только для 3-замещенного индола), 3-галогенметил-3*H*-индол (из 2,3-дизамещенных индолов) или комбинацию этих различных продуктов. Нет единого взгляда [143в, 144] относительно деталей процесса, однако вполне вероятная последовательность [143в], включающая галогенциклопропановый интермедиат [такой, как (78)], объясняет образование всех типов соединений благодаря раскрытию трехчленного цикла по двум направлениям. Оба положения галогена в продуктах с расширенным циклом [145], полученных из дихлоркарбена, и положение радиоактивной метки [143в] в продуктах с расширенным циклом, полученных при реакции $^{14}CHBr$ с 3-метилиндолом, согласуются с приведенной выше последовательностью. На схеме (76) показано, как протекает превращение в случае 5-метоксииндола [145].



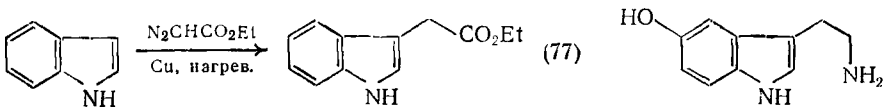
(76)

Карбены, генерированные из диазоэфиров и диазокетоэфиров, реагируют с индолами с незамещенным β-положением [146], что приводит во всех случаях к замещению в это положение {схема (77)}. Не известно, протекает ли реакция через циклопропановый интермедиат.

## 17.4.8. ОКСИИНДОЛЫ

### 17.4.8.1. Карбоциклические оксииндолы

Индолы, активные вазоконстрикторы и нейропередатчики, такие как серотонин (79), в котором гидроксильная группа находится в карбоциклическом ядре, проявляют обычные свойства фенолов. При изучении дейтерирования и аминометилирования та-

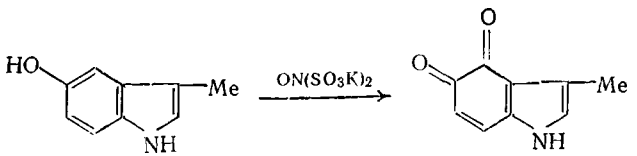



(77)

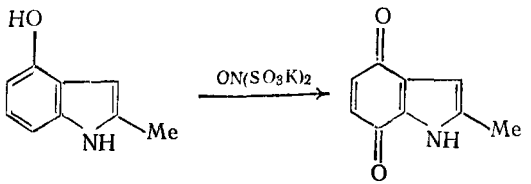
(79)

ких индолов [147] выявилась интересная внутренняя сопоставимость восприимчивости к электрофильной атаке α-положения индола и *орто*-положений к фенольному гидроксилу. В водно-щелочном растворе при 60 °С 5- и 6-гидроксииндолы обменивают *о*-водород при С-4 и С-7 соответственно, первый быстрее, а второй несколько медленнее, чем водород в β-положении индола, который обменивается много быстрее любых водородов [147а]. Все четыре карбоциклических гидроксииндола вступают в реакцию Манниха при нейтральных условиях [147б] по фенольному, а не по гетероциклическому ядру, давая в каждом случае только один продукт с атакой по С-5 (из 4-гидроксииндола), по С-4 (из 5-гидроксииндола), по С-7 (из 6-гидроксииндола) и по С-6 (из 7-гидроксииндола).

В тех случаях, когда гетероядро гидроксииндолов содержит заместители в качестве защитных групп, они могут быть окислены нитрозодисульфонатом калия (солью Фреми) до карбоциклических индольных хинонов {схемы (78), (79)} [148].




(78)



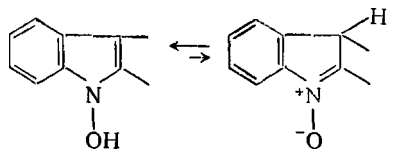

(79)

### 17.4.8.2. 1-Гидроксииндолы

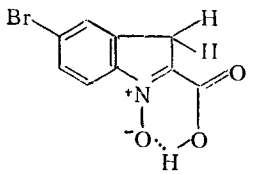
1-Гидроксииндолы могут содержать альтернативную таутомерную форму, а именно N-оксид 3*H*-индолов {схема (80)}. Хотя обычно первый таутомер доминирует в равновесии, возникновение



сильной межмолекулярной [149а] или внутримолекулярной [149б] водородной связи может повысить вклад более поляризованной формы. Примером здесь может служить 5-бром-1-гидроксииндолкарбоновая кислота (80) [149б].

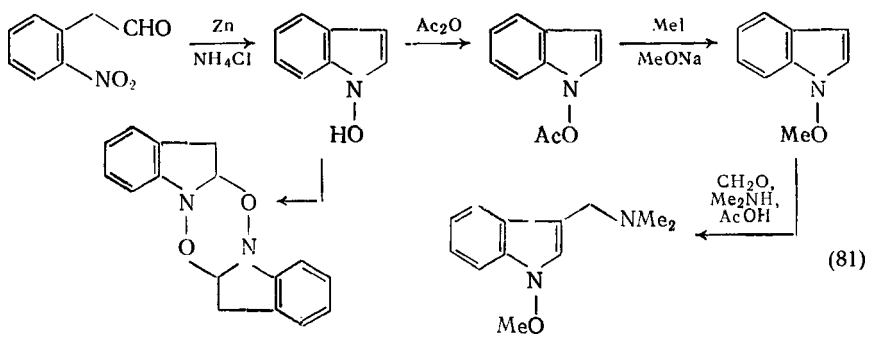



(80)




(80)

1-Гидроксииндолы можно получать окислением индолилмагнийгалогенидов пероксикислотами [149а], но наиболее изученные из них были получены синтезом циклической системы, а именно восстановительной циклизацией 2-нитрофенилацетальдегида, приводящей к 1-гидроксииндолу {схема (81)} [150а]; катализируемым щелочью замыканием-декарбоксилированием 2-нитробензилмалоновой кислоты, приводящим к 1-гидроксииндолкарбоновой-2




(81)

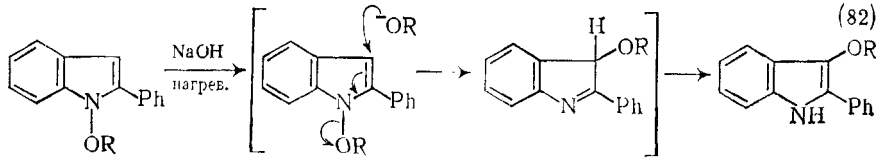
(81)

кислоте [150б], и обработкой оксима бензоина концентрированной серной кислотой, дающей 1-гидрокси-2-фенилиндол [150в].

Сам 1-гидроксииндол не стабилен и легко димеризуется в (81) [149а], однако его *О*-ацетат вполне устойчив [150а]. Гидроксильные группы 1-гидроксииндолов до некоторой степени имеют кислый характер и (аналогично фенольным гидроксильным группам) в щелочных условиях могут алкилироваться. Таким путем получен 1-метоксииндол; 1-гидрокси-2-фенилиндол в этих условиях подвергается электрофильному замещению в β-положение индольного ядра [150а, 151]. Окисление 1-гидроксииндолов в изатины (см. с. 554) может достигаться действием 4-нитропербензойной кислоты [152].

Трансформация гидроксильной группы 1-гидроксииндолов в сложноэфирную и, следовательно, легко удаляемую группу приводит к интересному типу реакции (см. также с. 520). Например,

продукты непосредственного *O*-тозилирования [153а] или *O*-4-нитробензоилирования [153б] 1-гидрокси-2-фенилиндола термически перегруппировываются в 3-замещенные сложные эфиры. Возможно, что эта перегруппировка включает β-нуклеофильную атаку в равновесной концентрации тозилата или 4-нитробензоата с удалением *N*-заместителя в качестве перемещающейся группы с последующей таутомеризацией {схема (82)}.



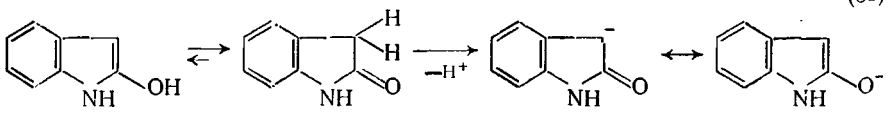

(82)

R= $COC_6H_4NO_2$-4

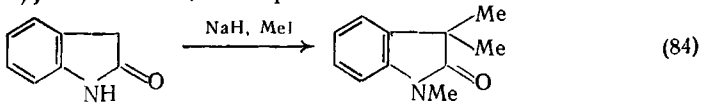
### 17.4.8.3. 2-Гидроксииндолы (оксиндолы)

2-Гидроксииндолы существуют в карбонильной таутомерной форме и обычно известны под наименованием оксиндолов, хотя правильнее было бы их называть индолиноны-2. Во многих реакциях оксиндолы ведут себя просто как лактамы, однако удаление протона от α-положения относительно карбонильной группы, т. е. от β-положения индольного ядра, происходит значительно легче, чем это обычно бывает у амидов. Это объясняют образованием аниона, стабилизованного индольным резонансом {схема (83)}. Алкилирование такого аниона могло бы привести

(83)




как к *O*-, так и *C*-3-алкилированию, но практически наблюдается лишь последнее. Однако при алкилировании, катализируемом основаниями, имеет место более сложная картина: вначале происходит *N*-депротонирование, завершаемое *N*-алкилированием, а затем в возникшем соединении легко протекает ди-*C*-3-алкилирование {схема (84)}. Показано, что при



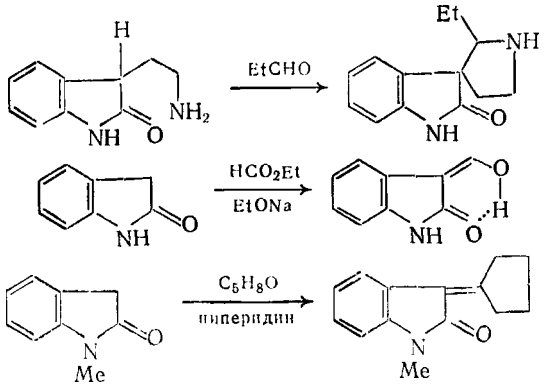

(84)

бензилировании [154] оксиндола в спиртовом этилате натрия реакция по С-3 протекает в три раза быстрее, чем по атому азота; при алкилировании 3-метилоксиндола реакция по С-3 протекает в тридцать раз быстрее, чем по атому азота.

К другим типам конденсаций {некоторые из них приведены на схемах (85)—(87)}, которые, по-видимому, включают либо



оксиндолил-анионы, либо их енольные эквиваленты, относятся ацилирование [155а], конденсация Манниха [155б], присоединение к сопряженным олефинам [155в] и ацетиленам [155г]. Наилучшими катализаторами для конденсации оксиндолов с альдеги-




(85)

(86)

(87)

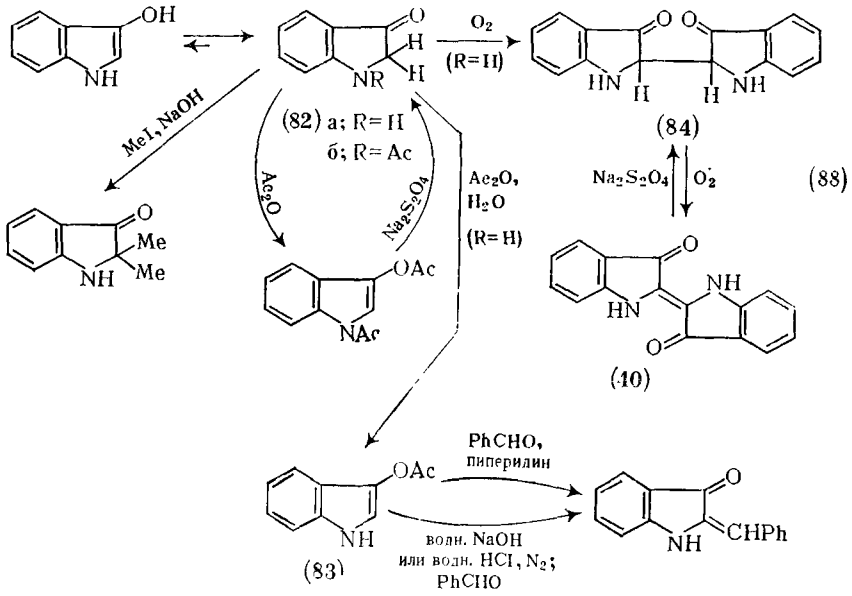
дами и кетонами являются пирролидин или пиперидин [156]. Восстановление 3-алкилиденовых производных оксиндолов [156а] дает моно-С-3-замещенные оксиндолы, подчас трудно получаемые прямым алкилированием. Дибромирование оксиндолов в неполярных растворителях [157] приводит к 3,3-дибромпроизводным, которые гидролизом можно превратить в изатины (см. с. 537).

Превращениями оксиндолов, в которых они ведут себя как амиды, являются их реакции с хлороксидом фосфора [158а] или ограниченным количеством пентасульфида фосфора [158б] приводящее к 2-хлориндолам и тиооксиндолам, соответственно. *O*-Алкилирование оксиндолов достигается [159а] взаимодействием с реагентом Меервейна. Получаемое соединение в растворе существует в виде смеси 2-этоксииндола и 2-этокси-3*H*-индола [159б].

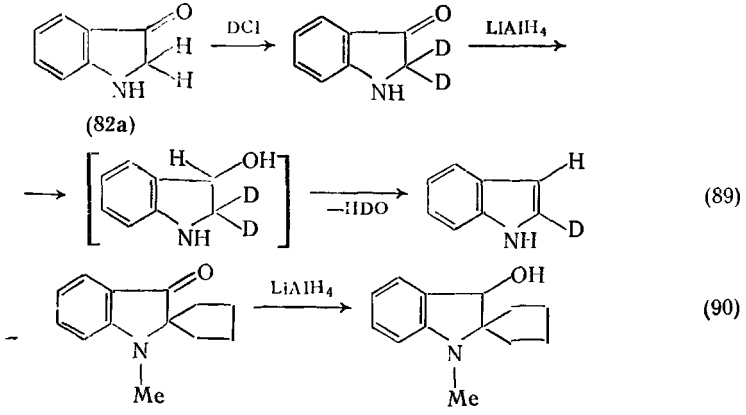
### 17.4.8.4. 3-Гидроксииндолы (индоксилы)

Исследования положения равновесия между 3-гидроксиндолом и его карбонильным таутомером — индолиноном-3 (**82а**), обычно приводят к выводу, что структура индоксила малопредпочтительна из-за ее нестабильности. Представляется [160а], что в полярных растворителях основным таутомером является карбонильная структура и что *N*-ацетильное производное также существует в кетоформе (**82б**) [160б]. Индоксил очень легко автоокисляется в индиго (**40**), вероятно в результате процесса радикального сочетания [161], протекающего через стадию лейкосоединения (**84**) {схема (88)}. Как краситель индиго известен с античных времен.

Аналогично оксиндолу индоксил депротонируется в α-положение к карбонилу, т. е. в α-положение индольного ядра, что облегчается образованием аниона, стабилизованного вкладом индольного резонанса. 3-Ацетоксииндол («ацетат индоксила», **83**) [162] лучше сохраняется, чем сам индоксил, и может быть с успехом использован как его предшественник в реакциях конденсации [163] {см. схему (88)}.




Восстановление индоксилов алюмогидридом лития приводит к 3-гидрокси-2,3-дигидроиндолам, которые при отщеплении воды превращаются в индолы. Это происходит либо в результате отщепления атома водорода от С-2 (процесс, применявшийся [164]

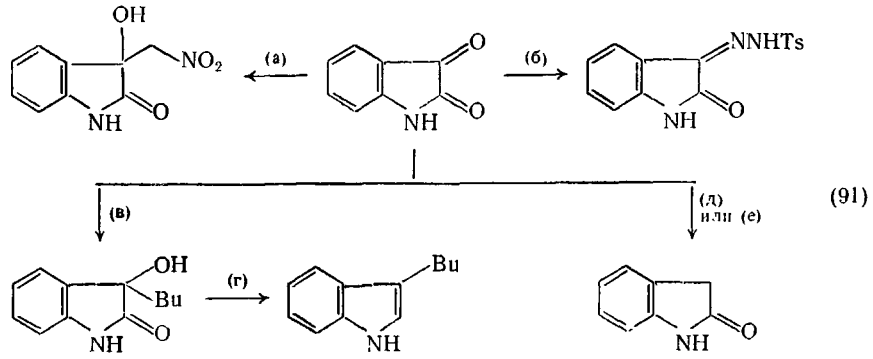





для получения 2-дейтероиндола), либо вследствие миграции [165] заместителя при С-2, если у этого углерода отсутствует атом водорода {схемы (89), (90)}.

### 17.4.8.5. Диоксииндолы

Индол *орто*-хинонного типа с двумя карбонильными группами в гетероядре известен под названием «изатин». Таутомерная альтернативная форма для него невозможна. Обычно изатины синтезируют методами замыкания цикла (см. с. 554). При восстановлении 3-кетогруппы изатинов действием гидразина и затем этилата натрия [166а] или каталитическим гидрированием над палладием в растворе уксусной кислоты [166б] они превращаются в оксиндолы. Реакция Гриньяра с последующим восстановлением алюмогидридом лития и элиминированием воды позволяет получать из изатинов 3-замещенные индолы. Многие другие нуклеофильные реагенты взаимодействуют с изатином по очень электрофильному положению С-3. Некоторые примеры этих реакций приведены на схеме (91) [167]. Изатогены (1-оксиды 3*H*-индолонов-3), которые

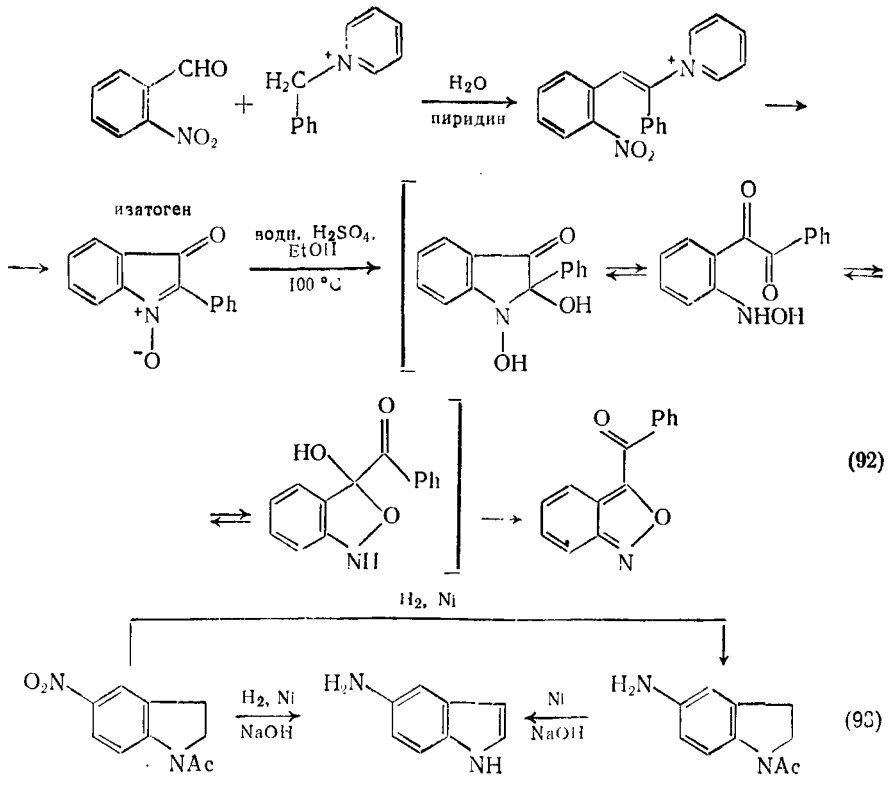



(а) $MeNO_2$, $Et_2NH$; (б) $TsNHNH_2$; (в) $BuMgBr$; (г) $LiAlH_4$; (д) $H_2$, Pd/C, AcOH, 60 °C; (е) $N_2O_4$, потом NaOEt

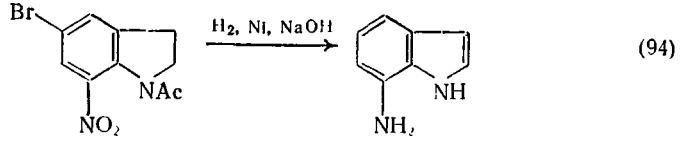
обычно получают катализируемым основаниями замыканием цикла, исходя из 2-нитрофенилалкенов или алкинов, претерпевают ряд интересных превращений, начинающихся с нуклеофильного присоединения по С-2. Типичным примером таких реакций является синтез 2-фенилизатогена [168а] и его превращение при действии водной кислоты [168б] {схема (92)}.

### 17.4.9. АМИНОИНДОЛЫ

Индолы, содержащие аминогруппу в карбоциклическом ядре, проявляют свойства, характерные для ароматических аминов. Наиболее часто их получают дегидрированием цикла аминоиндолинов и восстановлением нитрогруппы нитроиндолинов, в свою очередь получаемых нитрованием *N*-ацилиндолов {схема (93)}

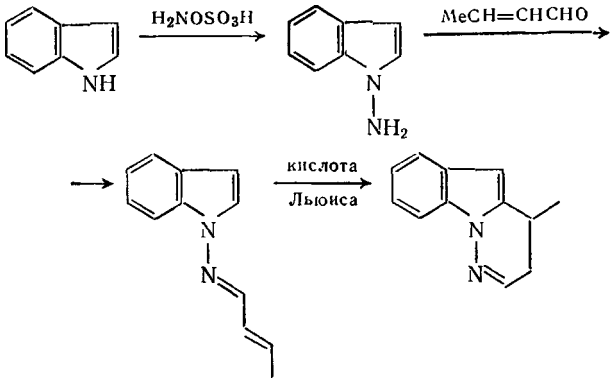



[169]. Возможно восстановительное удаление присоединенного галогена с одновременным восстановлением нитрогруппы и дегидрированием гетероядра {схема (94)}.




С галогензамещенными индолами и индолинами (с окислением) осуществлена замена галогена на аминогруппу [170] через стадию аринов. Для препаративных целей применим также аммонолиз [171] 4- и 6-бромзамещенных индолкарбоновых-2 кислот с одновременным отщеплением $CO_2$.

Лучший метод синтеза 1-аминоиндолов [172] состоит в *N*-аминировании сульфонатом гидроксиламина. Метод применим и для получения незамещенного 1-аминоиндола. Замещенные производные получены восстановлением N-нитрозопроизводных [173] цинком в уксусной кислоте или алюмогидридом лития. 1-Аминогруппа обладает обычными свойствами, например конденсируется с карбонильными соединениями; при действии кислот Льюиса на продукт конденсации 1-аминоиндола с непредельными альдегидами могут быть получены пиридазино[2,3-*a*]индолы {схема (95)} [174].



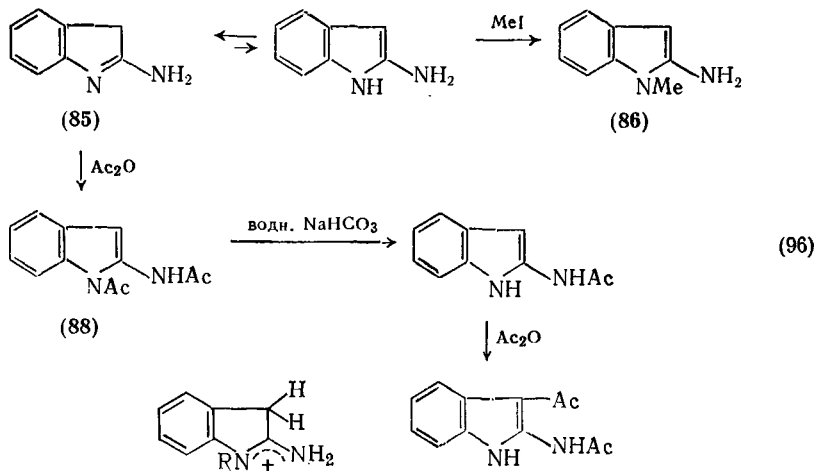

Сам 2-аминоиндол может быть получен по методу Курциуса, разложением азида индолкарбоновой-2 кислоты [175а] или, что проще, катализируемым основаниями замыканием цикла 2-аминофенилацетонитрила [175б]. Показано [175б], что он в значительной мере представлен таутомерной формой 2-амино-3*H*-индола (**85**), хотя вообще такая таутомерная форма 2-аминоиндолов не всегда предпочтительна и, например, в случае 2-(1-пиперидино)индола предпочтительной является 2-амино-1*H*-индольная форма. При получении этого соединения был разработан общий метод [176] синтеза 2-аминоиндолов, заключающийся во взаимодействии тиоиндолов с аминами.

Метилирование 2-аминоиндола метилиодидом приводит к 2-амино-1-метилиндолу (**86**) [175б]. В этом случае 2-амино-1*H*-индольный таутомер превалирует над альтернативной 2-иминоструктурой. Интересно отметить, что $pK_a$ соединения (**86**) выше (9,60), чем для 2-аминоиндола (8,15), хотя протонирование по N-1 и C-3 соответственно приводит к аналогичным катионам (**87**).

2-Тозиламиноиндол, получаемый непосредственно из индола реакцией с тозилазидом, существует в виде смеси 1*H*-индольного и 3*H*-2-иминоиндольного таутомеров [177].

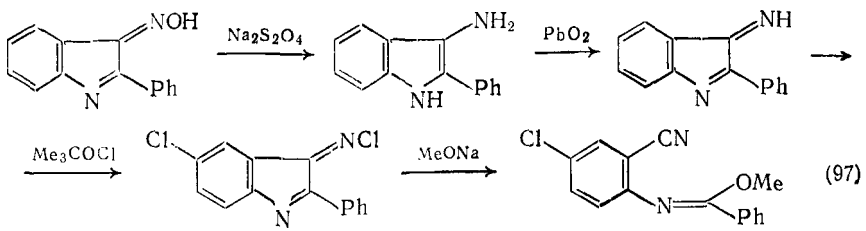
2-Аминоиндолы легко автоокисляются. Водными растворами кислот 2-аминоиндол гидролизуется до оксиндола [175а]. Ацетилирование 2-аминоиндола уксусным ангидридом приводит к *N*,*N*′-диацетилиндолу (**88**), в процессе образования которого сперва должно происходить *N*-1-ацетилирование, так как 2-ацетамидоиндол, получаемый мягким гидролизом соединения (**88**), реагирует с уксусным ангидридом не по азоту, а по C-3 {схема (96)} [175б]. Электрофильная атака по C-3 имеет место также при реакции Манниха 2-ацетамидоиндола [175а].

3-Аминоиндолы также исключительно легко окисляются, о самом 3-аминоиндоле известно немного [178] помимо того, что его



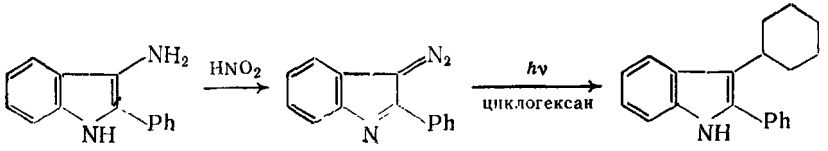

(96)

можно моноацетилировать, вероятно по аминогруппе. В общем, 3-аминоиндолы чаще всего получают восстановлением [179] 3-нитрозо- или 3-фенилазоиндолов. Окисление 3-амино- или 3-алкиламиноиндолов диоксидом свинца [180] дает соответствующие имины. Имино-*N*-хлорирование [181] таких соединений с последующим основным катализом приводит к размыканию гетероциклического ядра {схема (97)}.




(97)

3-Аминоиндолы можно диазотировать и из образующихся солей, после отщепления протона, получают стабильные 3-диазо-3*H*-индолы, фотохимическое разложение которых дает карбены {схема (98)} [182].



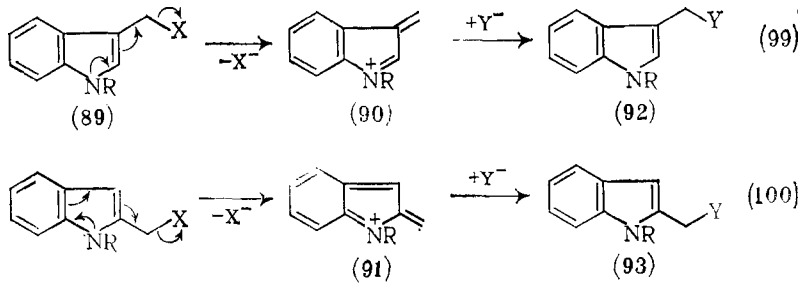

(98)



## 17.4.10. РЕАКЦИИ ИНДОЛИЛ-С-Х-СОЕДИНЕНИЙ

### 17.4.10.1. Введение

Взаимодействие электронной плотности индольных ядер с потенциально электронодефицитными центрами, связанными с α- или β-положениями {схема (99)}, ускоряет отщепление групп в




(99)

(100)

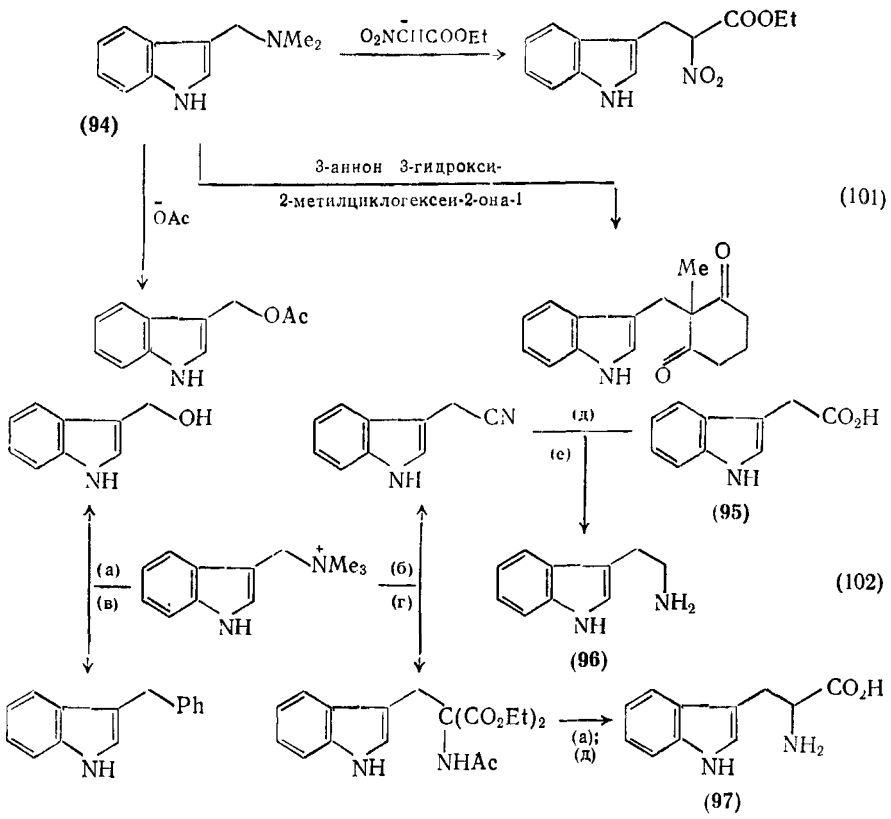
индолилкарбинильной системе. Значительно легче это осуществляется в положении С-3, как это показано на формуле (89), когда интермедиат (90) (или соответствующая нейтральная частица) сохраняет ароматичность бензольного кольца, нежели чем по положению С-2, когда атом азота может реагировать только через небензоидную каноническую форму (91) {схема (100)}. Реакции, протекающие через такие интермедиаты, завершаются сопряженным присоединением нуклеофила $Y^-$ с образованием соединений (92) или (93). Подобные реакционные последовательности широко используются для синтеза индольных соединений.

### 17.4.10.2. Грамин (3-диметиламинометилиндол) и его производные

Благодаря легкости получения грамина (94) (см. с. 513), а также легкости замещения его диметиламиногруппы нуклеофилами он является важным промежуточным продуктом для синтеза различных С-3-замещенных индолов [183] {схема (101)}.

Особенно используют алкилирование грамином или его четвертичными солями различных углеродных нуклеофилов, причем четвертичные соли (метиодиды, метосульфаты, *N*-оксиды) более активны {схема (102)}. Замещение цианид-ионом дает индолил-3-ацетонитрил, гидролизом которого можно получить индолил-3-уксусную кислоту (95), а гидрированием — триптамин (96). Другим важным синтетическим путем является взаимодействие грамина с диэтиловым эфиром ацетамидомалоновой кислоты или этиловым эфиром нитроуксусной кислоты, приводящее к получению триптофана (97).

Эти реакции могут протекать или по механизму отщепления присоединения, или путем прямого нуклеофильного замещения.

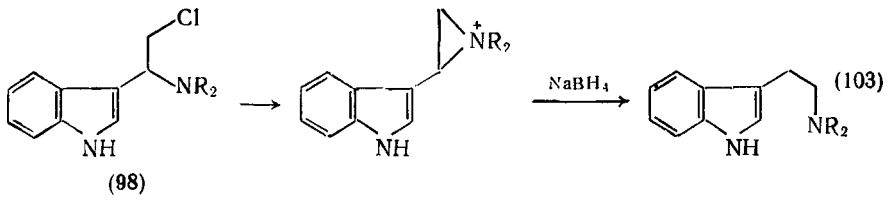



(а) $HO^-$; (б) $CN^-$; (в) PhMgBr; (г) $AcNH\bar{C}(CO_2Et)_2$; (д) $H_3O^+$; (е) $H_2$, катализатор

Исследование с оптически активным аналогом грамина показало [184а], что при реакциях с диэтиловым эфиром ацетамидомалоновой кислоты, диэтиловым эфиром малоновой кислоты или пиперидином получаются только рацемические соединения. Эти результаты свидетельствуют о том, что в случае грамина реализуется первый механизм, что подтверждается также изучением скорости реакции грамина с тиофеноксидом [184б]. Однако скорость реакции соответствующего N-1-метилпроизводного с сульфид-анионом оказалась значительно ниже и более отвечающей прямому замещению; это свидетельствует, что этот механизм может применяться и к $N_a$-алкилированным граминам.

Изящный синтез триптаминов [185] протекает через хлорметилграмин (**98**), получаемый из хлорацетальдегида и диметиламина или пиперидина. Интермедиатом здесь, по-видимому, служит азиридин, который при действии борогидрида натрия претерпевает восстановительное размыкание связи C—N {схема (103)}.



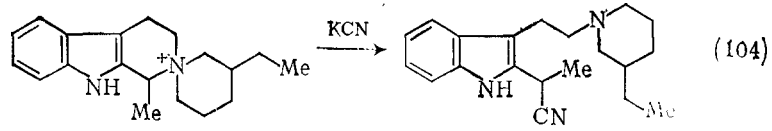



### 17.4.10.3. Изограмин (2-диметиламинометилиндол) и его производные

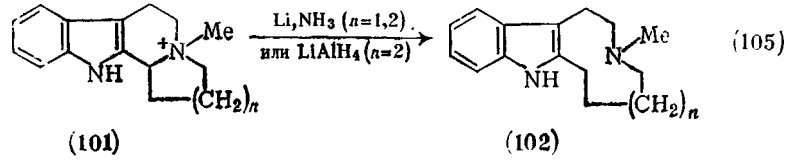
Изограмин изучен не так обстоятельно, как его C-3-изомер, отчасти потому, что он синтетически не столь доступен (см., например, [185а]). С его метиодидом осуществлены некоторые реакции замещения с цианидом и диэтиловым эфиром ацетамидомалоновой кислоты, давшие соответствующие α-замещенные соединения с довольно хорошим выходом [186б, в]. Скорость реакций в α-ряду значительно ниже, чем в описанном выше случае.

Однако в замещенном виде изограминовая система очень широко распространена в вездесущей тетрагидро-β-карболиновой системе, содержащейся во многих сотнях индольных алкалоидов и их синтетических аналогов. Если основный атом азота участвует в превращении в составе уходящей группы при протонировании, алкилировании или ацилировании, то может происходить размыкание цикла, аналогичное изображенному выше.

В процессе синтеза индольного алкалоида тетрагидросекодина соединение (**100**) получали путем цианидного замещения (**99**) [187а, б] {схема (104)}. Примерами аналогичных размыканий



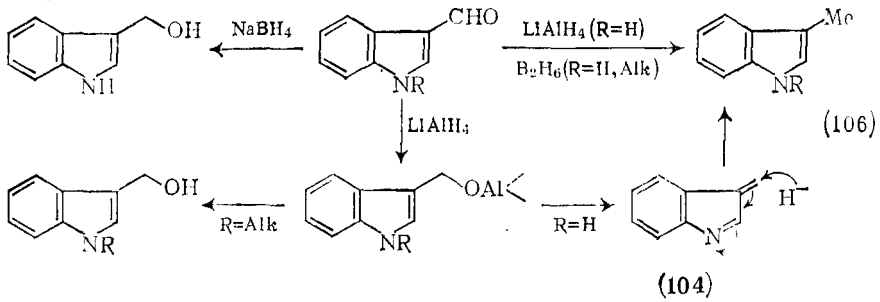

циклов служат нуклеофильное замещение ацетатом после внутримолекулярного ацилирования или восстановление (**101**) до (**102**) щелочными металлами в жидком аммиаке [168] {схема (105)}.

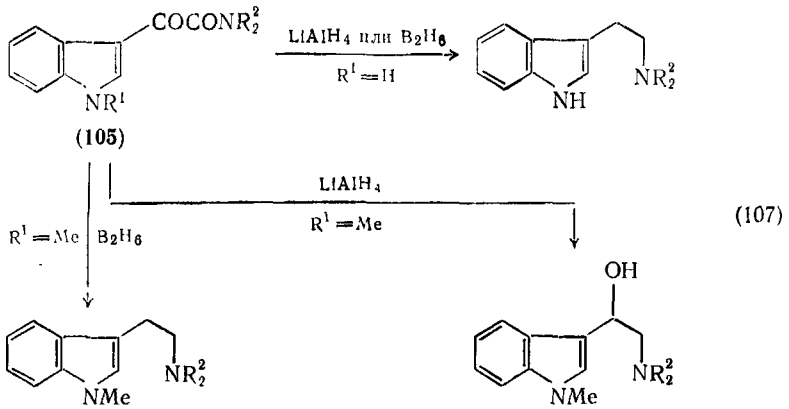



### 17.4.10.4. Индолил-3-карбинолы

В зависимости от природы восстанавливающего агента, карбонильная группа, присоединенная к индольному ядру в положении C-3, восстанавливается либо до спирта, либо подвергается

гидрогенолизу {схема (106)}. Так, борогидрид натрия при комнатной температуре восстанавливает 3-формилиндол до 3-гидроксиметилиндола, в то время как более энергичный восстановитель алюмогидрид лития восстанавливает его до 3-метилиндола. Однако если при атоме азота содержится алкильная группа, то и с этим восстановителем реакция останавливается на стадии спирта [189].

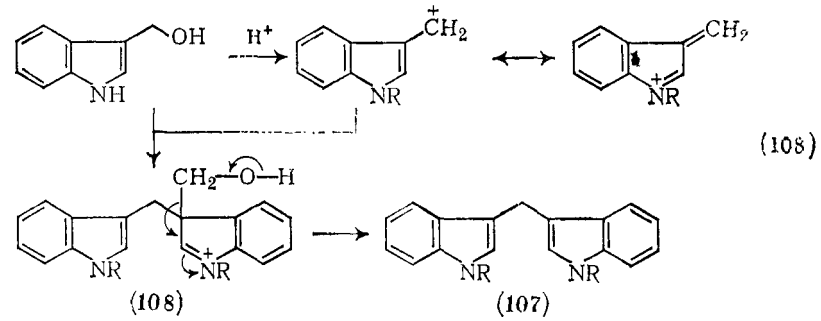



По-видимому, это можно объяснить тем, что вытеснение алюминатного комплекса происходит только в том случае, когда отрыв протона от атома азота дает 3-метилениндоленин (**104**), который затем восстанавливается. Однако с дибораном соответствующий боратный комплекс может элиминироваться, даже если атом азота алкилирован; в обоих случаях образуются 3-метилиндолы. Эти рассуждения верны и в случае восстановления индол-3-глиоксамидов (**105**), важной ступени в синтезе триптаминов. В соединении (**105**) алюмогидрид лития обычно восстанавливает обе карбонильные группы до метиленовых, образуя желаемую боковую цепь этаноламина. Но даже если атом азота в гетероциклическом ядре алкилирован, реакция часто останавливается на стадии β-гидрокситриптамина (**106**). И в этом случае с дибораном достигается полное восстановление [189в] {схема (107)}.



Склонность к образованию 3-метилениндоленинов является причиной того, почему 3-гидроксиметилиндолы и родственные им 3-метоксисоединения реагируют с цианид-анионом или пиперидином с образованием 3-циано- или 3-пиперидинометильных производных [184а, 189б, 190]. Сходным образом получение дииндолилметанов (**107**) из индолилметанолов, протекающее в мягких условиях, объясняют [189а, б] образованием интермедиата, который подвергается нуклеофильной атаке молекулой исходного вещества с образованием (**108**). Отщепление формальдегида по типу ретроальдольной реакции дает далее дииндолилметан {схема (108)}



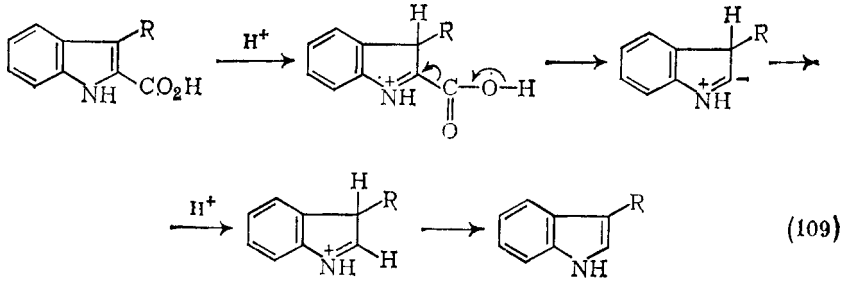

### 17.4.10.5. Индолил-2-карбинолы

2-Гидроксиалкильная группа представляется более устойчивой, чем ее С-3-аналог, по-видимому потому, что ее элиминирование приводит к менее предпочтительному интермедиату. 2-Ацетил-3-метилиндол при действии диборана дает спирт в смеси с 3-метил-2-этилиндолом [189в], показывая гораздо меньшую склонность к распаду боратного комплекса. Кроме того, 2-гидроксиметилиндолы не проявляют склонности к образованию дииндолилметанов. Однако нуклеофильное замещение гидроксильной группы может происходить, правда при значительно более жестких условиях, чем требуемые для индолил-3-карбинолов. Имеются два примера алкалоидов [191], в молекулах которых происходят внутримолекулярные реакции нуклеофильного замещения.

### 17.4.10.6. Индолкарбоновые кислоты

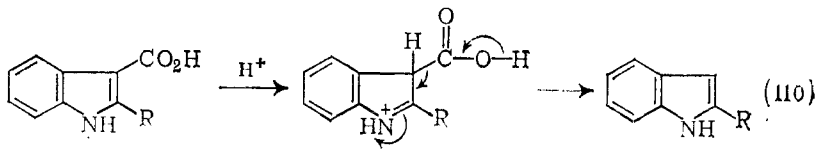
Заметное различие между индолкарбоновыми-2 и -3 кислотами проявляется в легкости их декарбоксилирования. Декарбоксилирование 2-кислоты является важной стадией в синтезе триптаминов [192а]. Скорость декарбоксилирования индолкарбоновых-2 кислот в растворе минеральных кислот повышается при наличии в них электронодонорных заместителей и понижается при наличии электроноакцепторных заместителей. Механизм этого превращения согласуется с ходом процесса, включающим протонирова-

ние по С-3 и отщепление $CO_2$ с образованием илида, как показано на схеме (109). Другими эффективными катализаторами декарбоксилирования являются соли меди и хинолин, применение которых также совместимо с илидным механизмом процесса [192б].



(109)

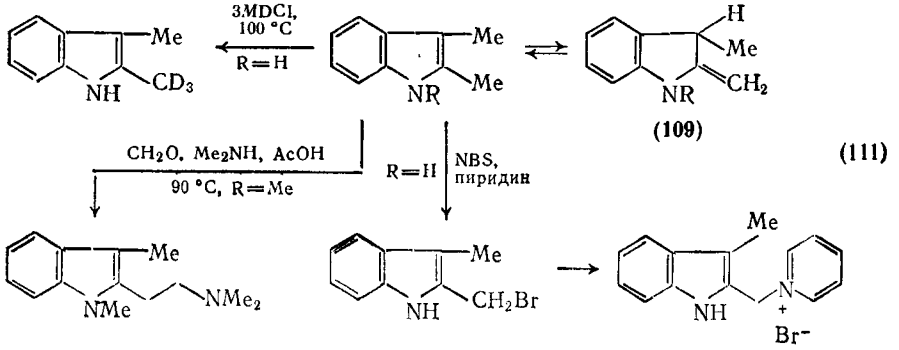
Индолкарбоновая-3 кислота может декарбоксилироваться при нагревании как в кислом, так и в щелочном растворах [192в]. Протонирование по С-3 приводит к образованию иминного эквивалента β-кетокислоты {схема (110)}.



(110)

### 17.4.10.7. 2-Алкилиндолы

Алкильная группа при С-2 индола отличается от алкильных групп при атоме азота и С-3 рядом характерных реакций. Все эти реакции указывают на наличие катализируемого кислотами или основаниями равновесия с таутомерным енамином (**109**). Так, только протоны 2-метильной группы, но не 3-метильной группы, обмениваются при нагревании 2,3-диметилиндола в растворе DCl.



(111)



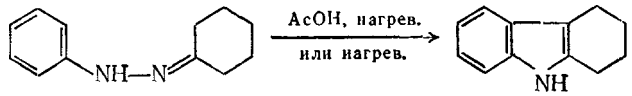
Кроме того, только 2-метильная группа реагирует с *N*-бромсукцинимидом [193а] и участвует в реакции Манниха [193б] {схема (111)}.

### 17.4.11. СИНТЕЗЫ СКЕЛЕТА ИНДОЛА

Среди очень большого числа реакций, использовавшихся для синтеза индолов, лишь небольшое их число может рассматриваться как имеющие общий характер; другие являются либо их вариациями, либо применимы только для синтеза конкретных соединений. По существу, все подходы используют замещенные бензолы и различаются лишь типом и последовательностью реакций, применяемых для образования связей у N-1, С-2 и С-3.

### 17.4.11.1. Синтез Фишера

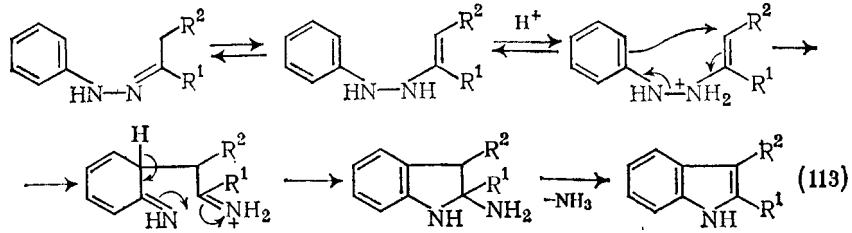
До сих пор это наиболее широко применяемый путь для получения замещенных индолов; он детально рассмотрен в обзоре [194]. Метод включает перегруппировку арилгидразонов при нагревании, обычно (но не обязательно) в присутствии кислотного катализатора, как показано на схеме (112) для получения тетрагидрокарбазола (**43**) из фенилгидразона циклогексанона [195].



(112)

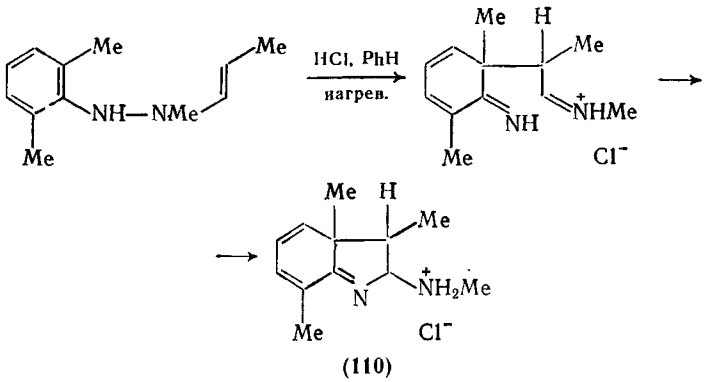
(**43**)

Механизм этой реакции обстоятельно изучен и общая последовательность превращений приведена на схеме (113). Решающей стадией служит образование связи 3,3а, которая, по-видимому, является электроциклическим процессом, аналогичным *о*-кляйзенов-



(113)

ской перегруппировке аллилфенилового эфира [196]. Подтверждением такой стадии в последовательности явилось [197] выделение соли (**110**), ароматизации которой препятствуют *о*-метильные группы. С использованием $^{15}N$-метки показано, что N-2 фенилгидразона отщепляется в виде аммиака в соответствии с механизмом, приведенным на схеме (114) [198].



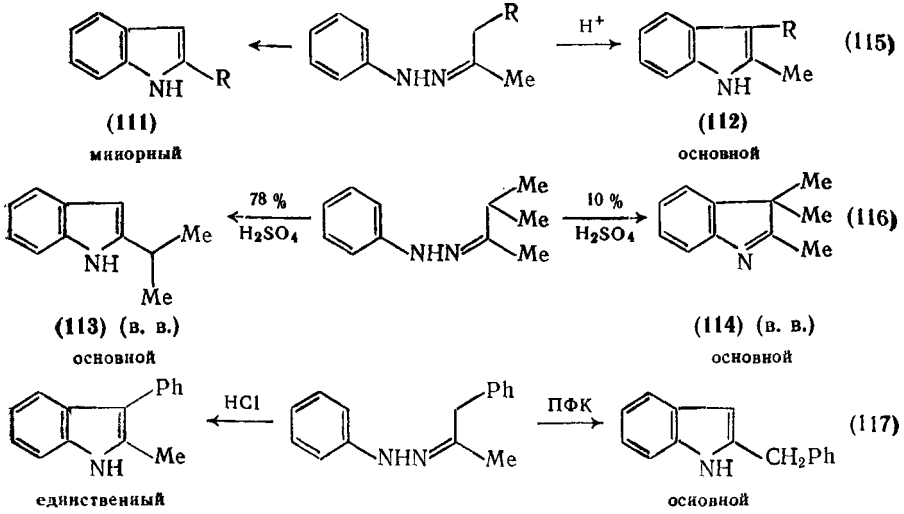

(110) (114)

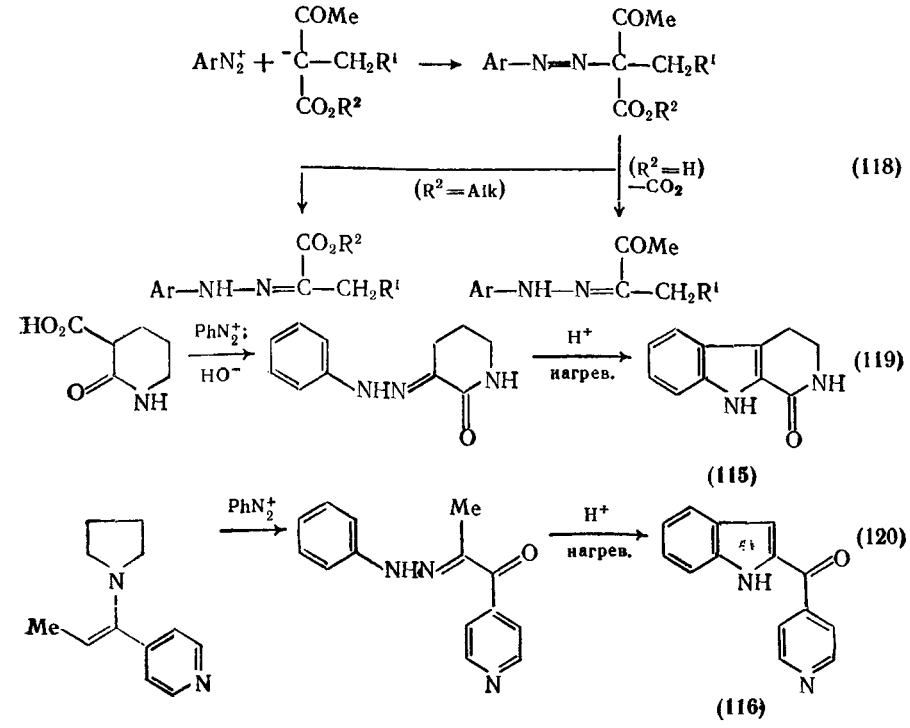
Экспериментальные условия реакции широко варьируют, что зависит от природы арилгидразона, катализатора и температуры. Вообще, электроноакцепторные заместители в бензольном ядре затрудняют реакцию. Традиционными катализаторами этой реакции являются хлорид водорода или хлорид цинка, однако применяются также и многие другие протонные и льюисовы кислоты, такие как муравьиная, уксусная, серная и (поли)фосфорная кислоты, трифторид бора, катионообменные смолы и сложные эфиры полифосфорной кислоты.

Общая проблема возникает в случае фенилгидразонов асимметричных кетонов, которые могут давать два альтернативных соединения. В ряде случаев оба они образуются в сравнимых количествах, в других — доминирует одно из них, и факторы, обуславливающие это, сложны и мало понятны. Тем не менее, некоторые эмпирические предсказания могут быть сделаны, исходя из природы алкильных групп кетона. Так, алкилметилкетоны обычно дают предпочтительнее 3-алкил-2-метилиндолы (**112**), чем 2-алкилиндолы (**111**) {схема (115)}.

Кроме того, направление замыкания может существенно зависеть от природы и концентрации катализатора, а также от растворителя [199]. Циклизация фенилгидразона бензилметилкетона, катализируемая хлороводородной кислотой, дает исключительно 2-метил-3-фенилиндол, в то время как в присутствии полифосфорной кислоты получается преимущественно альтернативный 2-бензилиндол {схема (117)}. Фенилгидразон изопропилметилкетона в присутствии разбавленной серной кислоты дает больше 2,3,3-триметил-3*H*-индоленина (**114**), чем 2-изопропилиндола (**113**), в то время как в концентрированной кислоте с большим выходом образуется индол (**113**) {схема (116)}.

Важным развитием метода является реакция Яппа-Клингеманна, которая делает доступными многие фенилгидразоны, не получаемые прямыми методами. Пределы применимости этой реакции рассмотрены в [200а]. Реакция сводится к сочетанию арилдиазониевой соли с активированным карбанионом, получаемым из α,β-дикарбонильного соединения или его эквивалента {схема (118)}. В зависимости от того, является ли $R^2$ алкилом или водородом, протонированное основанием β-карбонильное расщепление дает фенилгидразон либо α-кетоэфира, либо α-дикетона.

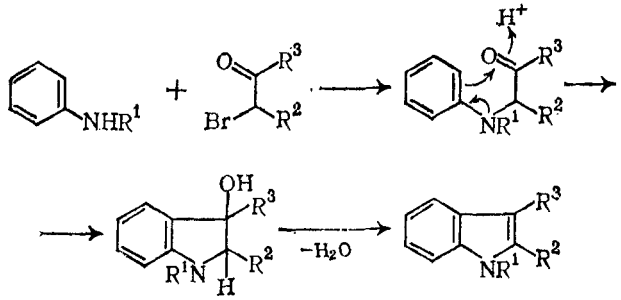


Одним из примеров применения реакции является изящный синтез триптаминов из пиперидон-2-карбоновой-3 кислоты через (115) [200б] {схема (119)}. Возможно также распространение реакции на енамины, как показано на примере получения (116) {схема (120)} [200в].

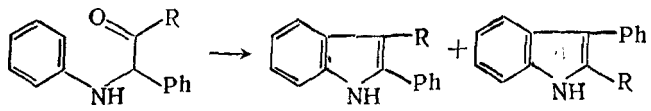
### 17.4.11.2. Синтез Бишлера

Легко получаемые из α-галогенопредшественников и ариламинов α-ариламинокетоны или -альдегиды при нагревании с кислотным катализатором легко циклизуются с отщеплением воды в индолы {схема (121)}. Область применения реакции рассмотрена



(121)

в [201]. Хорошие выходы часто получаются при $R^2 = R^3$, но если они различны, могут возникнуть трудности, так как отчасти или полностью перегруппировка приводит к образованию смеси соединений, например (118) и (119) из (117) [202] {схема (122)}.



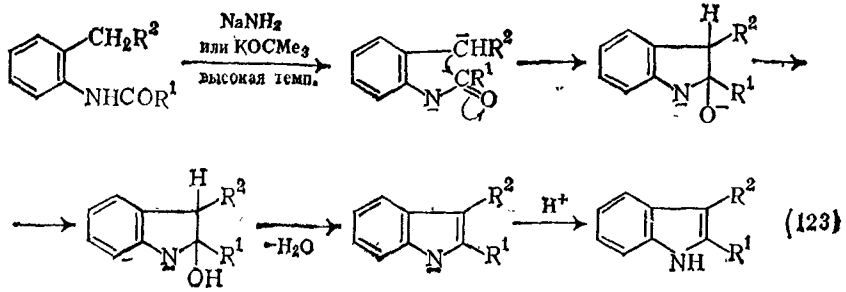
(122)

(117) (118) основной (119) минорный

$R = C_6H_4OMe\text{-}4$

### 17.4.11.3. Синтез Маделунга

К образованию индолов приводит обработка *о*-алкиланилидов карбоновых кислот сильными основаниями (амидом натрия, *трет*-



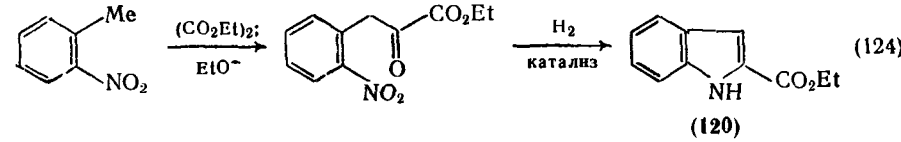
(123)



бутилатом калия и др.) при высокой температуре (200—400 °C) {схема 123}. Из-за необходимости жестких условий для генерации карбаниона, способного взаимодействовать с амидным карбонилом с замыканием цикла, реакция применима для получения только тех индолов, которые содержат стабильные алкильные или арильные заместители [203].

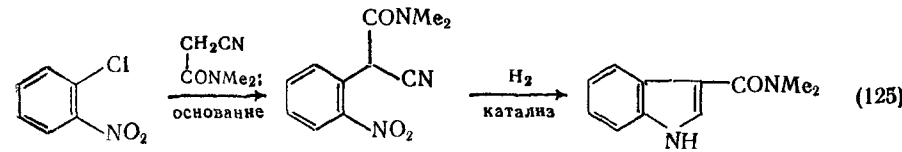
### 17.4.11.4. Синтез Рейссерта и родственные ему

Катализируемая основаниями конденсация эфиров щавелевой кислоты с *о*-нитротолуолами, содержащими активированную метильную группу, дает эфиры *о*-нитрофенилпировиноградной кислоты, которые могут подвергаться восстановительной циклизации до индолкарбоновых-2 кислот или их эфиров. Пример получения этим методом этилового эфира индолкарбоновой-2 кислоты (120) приведен на схеме (124) [204а]. Поскольку индолкарбоновые-2 кислоты легко декарбоксилируются, этот метод может служить удобным путем для получения 2,3-незамещенных индолов; един-



(124)

(120)

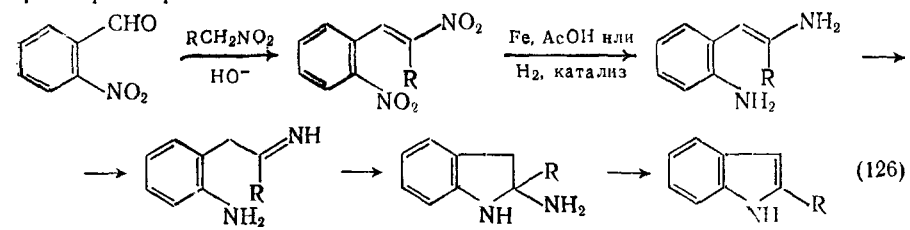


(125)

(121)

ственным ограничением является применимость реакции к производным *о*-нитротолуола. *о*-Нитробензилкетоны, как и *о*-нитрофенилацетонитрилы, например (121), также могут циклизоваться сходным образом {схема (125)} [204б].

Родственным и часто применяемым синтезом индолов является восстановительная циклизация *о*-β-динитростиролов, легко получаемых катализируемой основаниями конденсацией *о*-нитробензальдегидов с нитроалканами {схема (126)} или нитрованием β-нитростиролов.

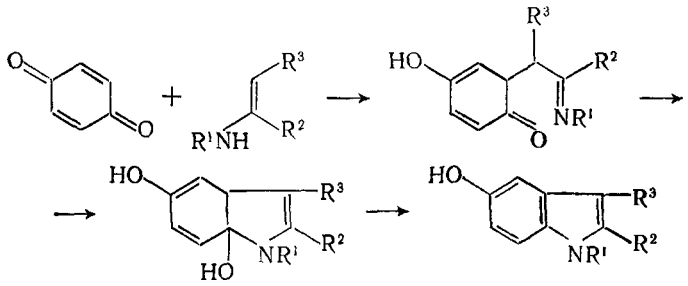


(126)

Применяются различные восстановители, чаще всего железо и уксусная кислота или каталитическое гидрирование [205].

### 17.4.11.5. Синтез Неницеску

Прямым методом получения 5-гидроксииндолов с довольно хорошим выходом является взаимодействие *n*-хинонов с енаминами в кипящем спирте, хлороформе или уксусной кислоте {схема (127)}. Представляется, что механизм реакции заключается

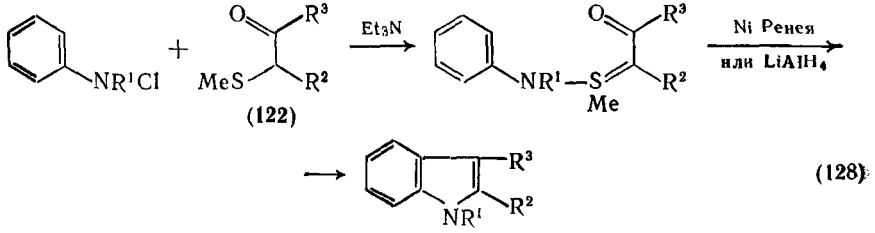


(127)

в первоначальном сопряженном присоединении по β-углеродному атому енамина с последующей внутримолекулярной конденсацией азота с карбонильной группой [206].

### 17.4.11.6. Другие синтезы

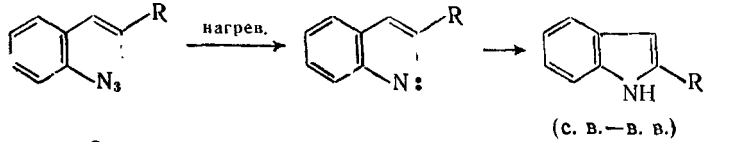
Описан новый, имеющий общий характер и ценный метод получения индолов из анилинов [207]. Реакция N-хлоранилина с α-тиометилкетонами или -альдегидами (**122**, R = H или Alk) с последующей обработкой слабым основанием и восстановлением дает индолы с различными заместителями {схема (128)}. Ва-



(128)

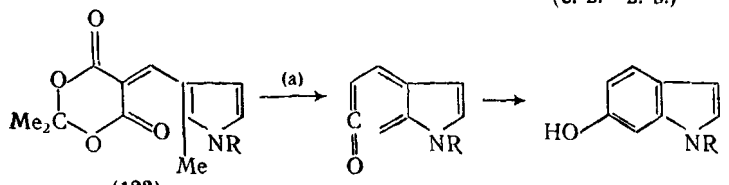
риация метода, состоящая в применении кислоты с последующим восстановлением, приводит к оксиндолам.

Предпринято несколько попыток найти новый путь получения индолов с использованием пиролитических методов образования реакционноспособных интермедиатов, например стирилнитренов из соответствующих азидов {схема (129)} [208] и кетенов, из производных кислоты Мельдрума (123) {схема (130)} [209]. Найдены различные катализаторы для превращения *о*-этиланилина (**125**) [210а] и 2-(*о*-нитрофенил)этанола (**124**) [210б] в индол {схема (131)}.



(129)

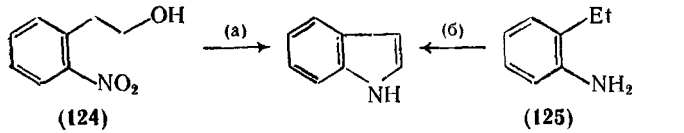
(с. в.—в. в.)



(130)

(123)

(а) пиролиз в вакууме, 500 °С (в. в.)



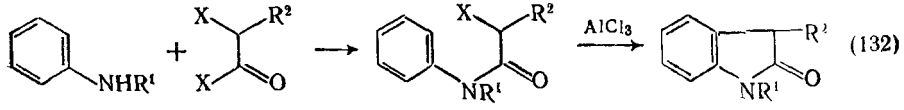
(131)

(124) (125)

(а) Cu, нагрев; (б) катализаторы, 500—750 °С

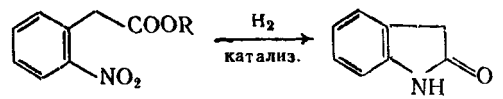
### 17.4.11.7. Синтезы оксиндолов

Не считая окислительной трансформации индолов, обсужденной выше, наиболее общим путем к оксиндолам является циклизация анилидов α-галогенокарбоновых кислот (**126**) по Фриделю-Крафтсу [211] {схема (132)}. Другими широко применяемыми реакциями являются: восстановление производных *о*-нитрофенилуксусной кислоты (**127**) [211б] {схема (133)} и катализируемая основаниями циклизация N-ацилфенилгидразидов (**128**) [212] {схема (134)}.



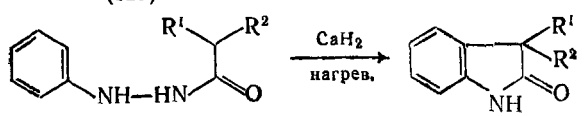
(132)

(X = Cl, Br) (126) (в. в.)



(133)

(127)

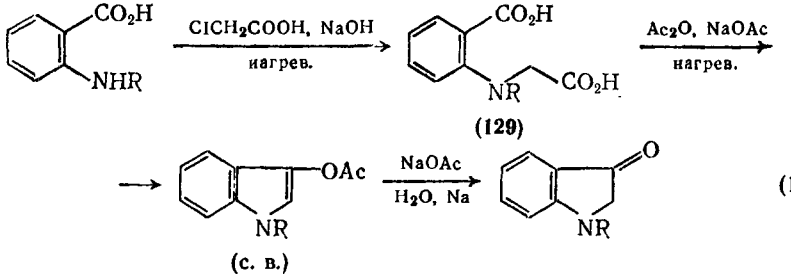


(134)

(128) (с. в.)

### 17.4.11.8. Синтезы индоксилов (индолинонов-3)

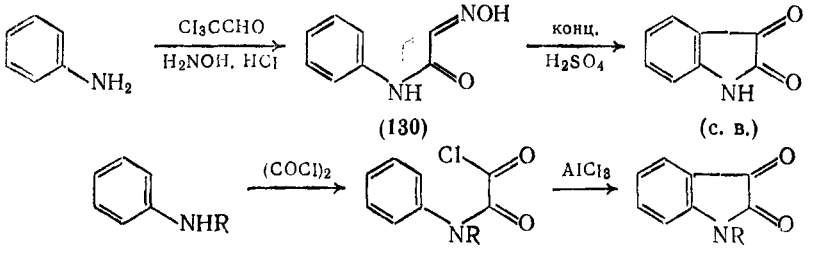
Лучший метод получения этих лабильных соединений — путь через енолацетаты, легко получаемые из производных антраниловой кислоты (**129**), катализируемой ацетатом натрия конденсацией в присутствии уксусного ангидрида {схема (135)}. В силу




крайней склонности свободного индолинона к окислительному сочетанию его выделение проводят в отсутствие воздуха [213].

### 17.4.11.9. Синтезы изатинов (индолиндионов-2,3)

Изатины, являющиеся важными интермедиатами в синтезе многих индольных и других соединений, обычно получают реакцией замещенных анилинов с хлоралем и гидроксиламином, приводящей к оксиминоанилидам (**130**), которые при действии серной кислоты циклизуются в изатины {схема (136)} [214]. Альтернативный метод включает внутримолекулярную циклизацию по Фриделю-Крафтсу моноанилидов, получаемых из *N*-замещенных анилинов и оксалилхлорида {схема (137)}.




### 17.4.12. ИНДОЛЬНЫЕ АЛКАЛОИДЫ

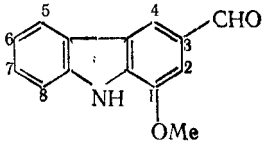
Индольные алкалоиды охватывают скопление разнородных природных соединений, содержащих индольный или близко родственный ему скелет, чье нахождение ограничено (за несколькими исключениями) высшими растениями и некоторыми грибами. Согласно традиционному определению, они являются азотистыми основаниями, но современная классификация включает также нейтральные и кислотные соединения, и сейчас их известно более



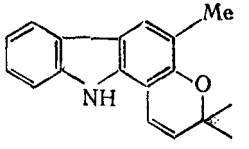
1000 с широким разнообразием простых и сложных структур [11, 215]. Поэтому исчерпывающий охват этой области возможен не иначе, как в специальном многотомном руководстве, таком как серийное издание Манске [216] или Specialist Periodical Reports [217]. Однако (по большей части в результате биосинтетических исследований) основные индольные алкалоиды могут быть сгруппированы в относительно небольшое число структурных типов, производимых от вездесущих триптофана, триптамина и их производных. Тогда небольшое число алкалоидов можно использовать в качестве иллюстративных примеров. Следует отметить, что эта область постоянно стимулирует и вновь бросает вызов химикам-синтетикам, обзор этих работ дан в [218] и здесь детально обсуждаться не будет.

### 17.4.12.1. Не-триптаминовые алкалоиды

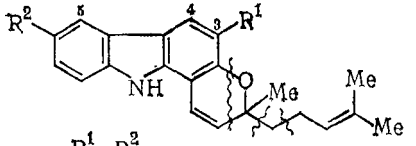
Простейшими основными алкалоидами этого типа являются грамин, 3-метиламинометил- и 3-аминометилиндолы, которые были выделены из проростков ячменя (*Hordeum vulgare*) и получены биосинтетически из триптофана. Труднее классифицировать около двадцати производных карбазола из индийского растения *Murraya koenigii* и других видов растений семейства Рутовых, однако, по-видимому, они содержат индольный цикл, связанный с одним, двумя или тремя звеньями изопрена. Примерами могут служить мурайянин (**131**), гиринимбин (**132**), маханимбин (**133**) и изомаханимбин (**134**) [219]. Их структуры установлены на основании изучения химических реакций, спектральных данных и подтверждены синтезом. Так, маханимбин (**133**) был получен из 3-гидрокси-4-метоксикарбазола и цитраля



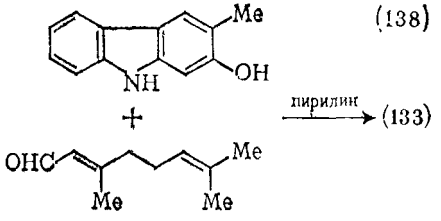

(**131**)




(**132**)



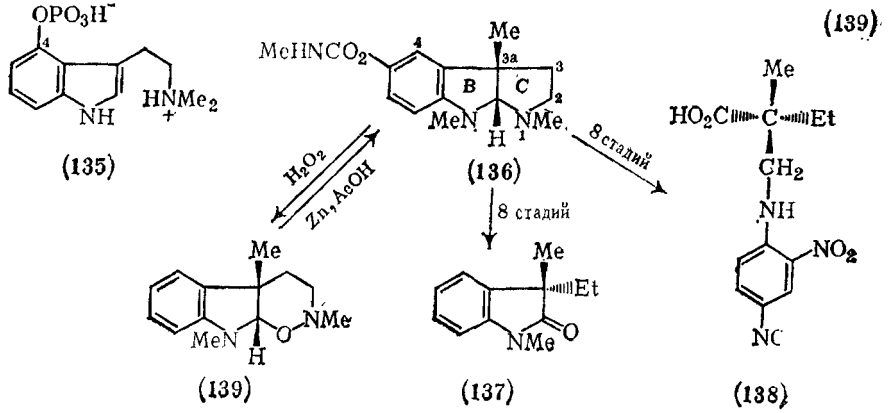

(**133**) Me H
(**134**) H Me




в присутствии пиридина {схема (138)}. Структура изомерного изомаханимбина (**134**) приписана на основании наличия в спектре ЯМР дублетов с $\tau$ 3,3 и 2,3 для протонов AB-системы при C-3 и C-4 и уширенного синглета с $\tau$ 2,12 для H при C-5.

### 17.4.12.2. Не-изопреноидные триптаминовые и триптофановые алкалоиды

Некоторые простые производные триптамина обладают значительным физиологическим действием. *N,N*-Диметилтриптамин широко распространен в растениях. Некоторые из этих растений применяются племенами американских индейцев в качестве наркотического нюхательного порошка. 4-Оксигенированное производное *N,N*-диметилтриптамина — псилоцибин (**135**), является психотропным действующим началом галлюцинаторного мексиканского гриба *Psilocybe mexicana* [220]. Основным компонентом калабарских бобов (*Physostigma venenosum*), применяемым в качестве сильного яда в Западной Африке, является физостигмин (**136**), который находит применение в офтальмологии [221]. Его структура и строение родственных алкалоидов уетановлены много лет тому назад химическими методами и встречным синтезом, однако относительная и абсолютная конфигурации (—)-физостигмина установлены сравнительно недавно [222]. На основании данных по относительной устойчивости сочленение колец B/C рассматривалось как *цис*, и правильность такого приписания подтвердилась измерением ядерного эффекта Оверхаузера в спектре $^1$H-ЯМР. Облучение метильной группы при C-3a или N-8 вызывает 15 %-ное повышение интенсивности сигналов протона при C-8a, в то время как при облучении метильной группы при N-1 этот эффект не наблюдается. Отсюда был сделан вывод, что метильная группа при N-8 должна находиться в *цис*-положении относительно протона при C-8a и ароматический атом азота не подвергается быстрой инверсии. Абсолютная конфигурация была выведена на основании данных двух независимых реакций деградации до молекул известной хиральности, а именно *S*-(+)-3-этил-N, 3-диметилоксиндола (**137**) и аминокислоты (**138**) {схема (139)}. Корреляция с другими родственными алкалоидами проведена на основании сравнения кривых ДОВ, например с генезерином (**139**).

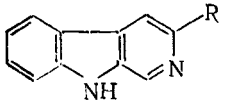



(**139**)



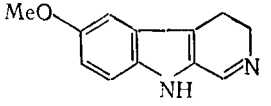
До недавнего времени на основании данных химических превращений предполагалось, что генезерин является просто N-8-оксидом физостигмина. Теперь же ему приписано строение (**139**), так как в его масс-спектре отсутствуют пики (*M*-16), (*M*-17) и (*M*-18), характерные для *N*-оксидов, а в спектре ЯМР нет заметного изменения химических сдвигов протонов метильной группы при C-2 по сравнению с физостигмином [223а]. Кроме того, и в нем по данным измерения эффекта Оверхаузера кольца B/C имеют *цис*-сочленение [223б].

β-Карболиновый скелет получают конденсацией триптамина или триптофана с альдегидом или кислотой, и некоторые из простейших (не-терпеноидных) алкалоидов этой группы — гарман (**140**), 3-карбоксигарман (**141**) и гармалин (**142**) — были получены этим путем. Примерами более сложных β-карболиновых алкалоидов могут служить алкалоид, содержащий пиридиновый цикл (**143**), выделенный из *Nauclea diderrichii*, элаеокарпидин (**144**) — из *Elaeocarpus densiflorus*, перлолирин (**145**) — из многолетнего райграсса английского — *Lolium perenne* и эводиамин (**146**) — из китайского растения *Evodia rutaecarpia* [225].

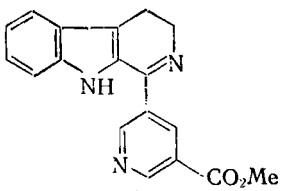



(**140**) R = H

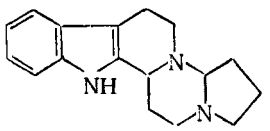
(**141**) R = $CO_2H$



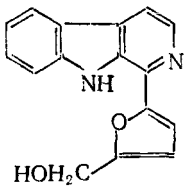

(**142**)



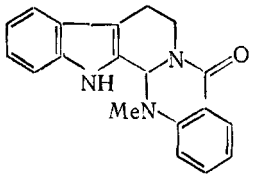

(**143**)




(**144**)




(**145**)

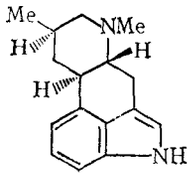



(**146**)

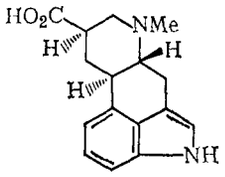
### 17.4.12.3. Изопреноидные триптаминовые и триптофановые алкалоиды

Инфицирование грибом *Claviceps purpurea* колосьев ржи вызывает образование спорыньи, которая в прошлом была причиной периодических вспышек многочисленных отравлений. Токсическим началом оказались эргот-алкалоиды, построенные из триптамина и изопренового звена, которые могут быть разделены на два типа — тип клавина, примером которого служит фестуклавин (**147**), и тип лизергиновой кислоты (**148**) [226]. Последняя существует в виде амидов или сложных пептидов, которые находят применение в медицине. Полусинтетический диэтиламид лизерги-

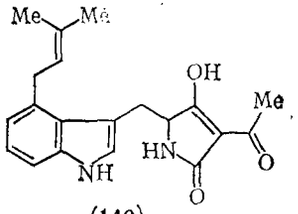
новой кислоты (ЛСД-25) является наиболее активным из всех известных психомиметических веществ; действующая доза равна 30—150 мкг. Биосинтетические исследования установили, что эти алкалоиды происходят из триптофана и мевалоната и родоначальный 4-изопентенилтриптофан может быть выделен при скармливании этионина в качестве антагониста видам *Claviceps* [226в]. Родственные соединения (**149**) и (**150**) были выделены из *Penicillium cyclopium*; первый из них *in vivo* превращается во второй [227].



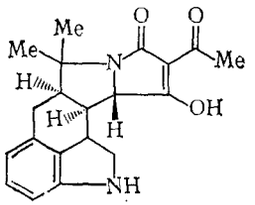
(**147**)



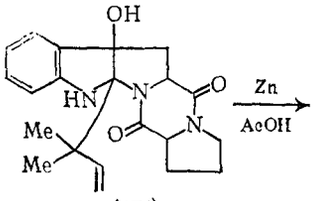
(**148**)



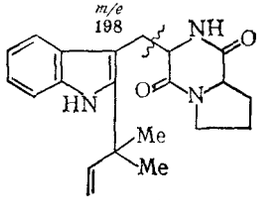
(**149**)



(**150**)



(**151**)

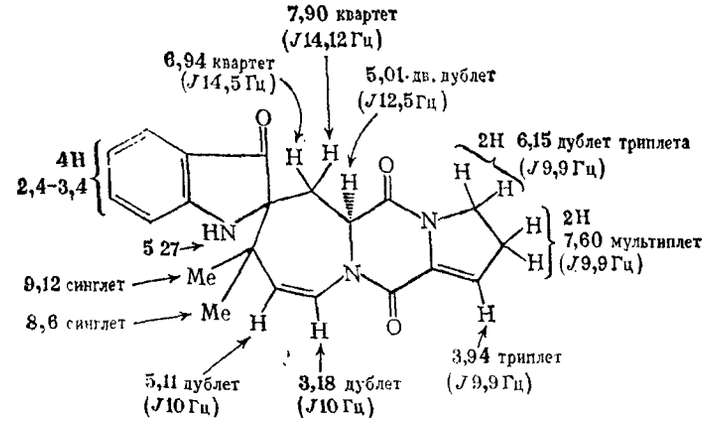


(**152**)

Иное расположение изопреноидного звена, при С-2, найдено в бревианамидах из *Penicilium brevi-compactum*, например, в бревианамиде Е (**151**) [128]. Данные УФ- и ИК-спектров этого соединения, имеющего элементный состав $C_{21}H_{15}N_3O_3$, говорят о наличии дигидроиндольного и дикетопиперазинового звеньев. Спектр $^1$H-ЯМР указывает на наличие винильных протонов и протонов *гем*-диметильных групп. Гидролиз дал одну молекулу пролина. При восстановлении цинком в уксусной кислоте дезоксибревианамида Е (**152**) получен индол; в масс-спектре имеется интенсивный пик *m/z* 198. Структура (**152**) подтверждена полным синтезом [228б], и, по-видимому, она является биосинтетическим предшественником бревианамидов. Эти и другие данные позволили приписать бревианамиду Е строение (**151**). Близким к бревианамидам является индоксильный алкалоид аустамид, структура которого (**153**) установлена на основании детального анализа данных спектра $^1$H-ЯМР [228в] (показаны характеристики спектра в шкале τ).

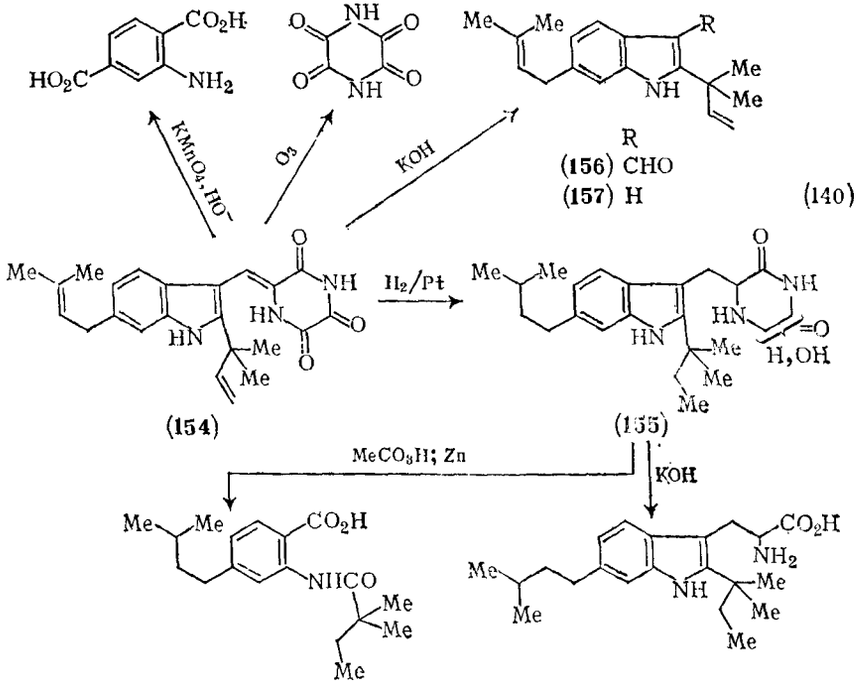
Дальнейшее усложнение структуры рассматриваемых алкалоидов заключается во введении еще одного изопренового звена, как это имеет место в алкалоиде неоэхинулине (**154**), выде-






(**153**)

ленном из *Aspergillus amstelodami*, который может служить классическим примером установления структуры этого сложного класса соединений {схема (140)} [229]. Озонолиз неоэхинулина, имеющего элементный состав $C_{23}H_{25}N_3O_3$, дал формальдегид и аце-




(140)

тон из двух изопреновых звеньев; окисление щелочным перманганатом калия дало 2-аминотерефталевую кислоту, подтвердив тем

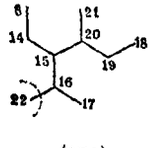
самым локализацию 6-аминоалкенильной группы. Каталитическое гидрирование дало октагидропроизводное (**155**) как результат насыщения трех связей C=C и одной C=O. Последующее окисление до *N*-ацилантраниловой кислоты и гидролиз до 2,2-диметилмасляной кислоты показал, что второе изопреновое звено присоединено к индолу по C-2, через атом углерода, несущий *гем*-диметильные группы. Основный гидролиз октагидронеоэхинулина дал 2,6-диизопентилтриптофан, в то время как щелочи расщепляют неоэхинулин до смеси индола (**157**) и 3-формилиндола (**156**). Заключительное звено доказательства строения касалось дегидротриптофанового звена, полученного при выделении тетракетопиперазина из продуктов окисления.

### 17.4.12.4. Монотерпеноидные триптаминовые и триптофановые алкалоиды

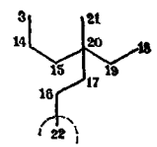
Обычной особенностью большинства индольных алкалоидов этого типа является комбинация триптамина или иногда триптофана со звеном $C_9$ или $C_{10}$ монотерпеноидного происхождения. Хотя среди нескольких сотен алкалоидов этого типа имеется большое разнообразие сложных структур [11], большинство из них могут быть распределены между тремя основными группами в зависимости от строения скелета звена $C_9/C_{10}$: (а) тип *Corynanthé-Strichnos* (**158**), например аймалицин (**161**) и стрихнин (**162**); (б) тип *Aspidosperma* (**159**), например таберзонин (**163**) и (в) тип *Iboga* (**160**), например катарантин (**164**). Если в структуре алкалоида имеется звено $C_9$, то всегда в нем отсутствует углеродный атом C-22, как это показано пунктирной линией в структурах (**158**)—(**160**). Обычно принятая теперь система нумерации всех атомов углерода и азота базируется на оригинальной системе, предложенной для иохимбина [231], так как системы *Aspidosperma* и *Iboga* образуются в результате перегруппировок скелета *Corynanthè*. Для обозначения стереохимии, по аналогии со стероидами, принята система $\alpha/\beta$ для индикации заместителей, расположенных соответственно выше и ниже плоскости молекулы.

Биосинтетическими предшественниками для большинства монотерпеноидных алкалоидов являются триптамин и секологанин (**165**), которые при конденсации дают два диастереоизомера: винкозид (**166**, H-3β) и стриктозидин (H-3α) {схема (141)}. После решающей стадии циклизации N-4 на C-21 алкалоиды типа *Corynanthè* могут получаться рядом рациональных последовательностей. Проблема установления структуры осложняется возможностью образования стереоизомеров. Например, коринантеин (**167**) имеет три центра хиральности, однако ввиду того, что H-15 обычно сохраняет ту же конфигурацию, что и в секологанине, можно учитывать только четыре стереоизомера. У резерпина (**168**), важного транквилизатора, имеется пять различных центров и число возможных стереоизомеров значительно возрастает. Для решения этой проблемы привлечено большое число химиче-

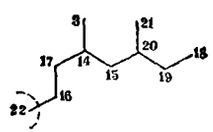




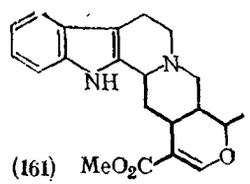
(158)



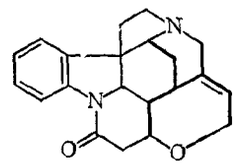
(159)



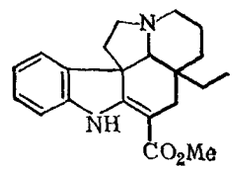
(160)



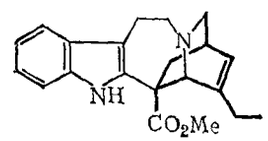
(161)



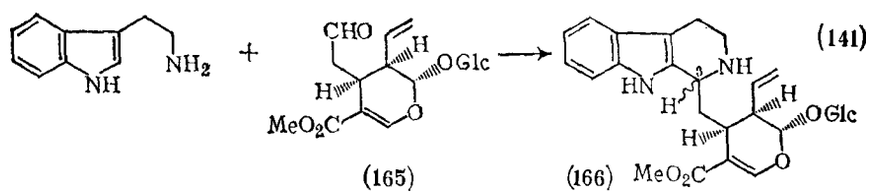
(162)



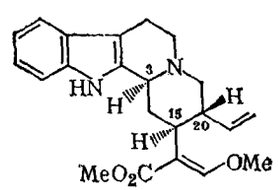
(163)

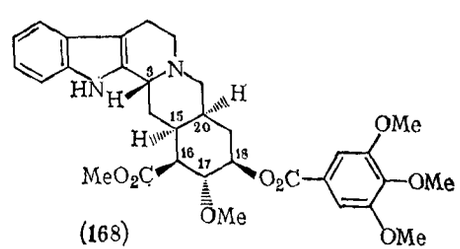


(164)



(165) (166) (141)

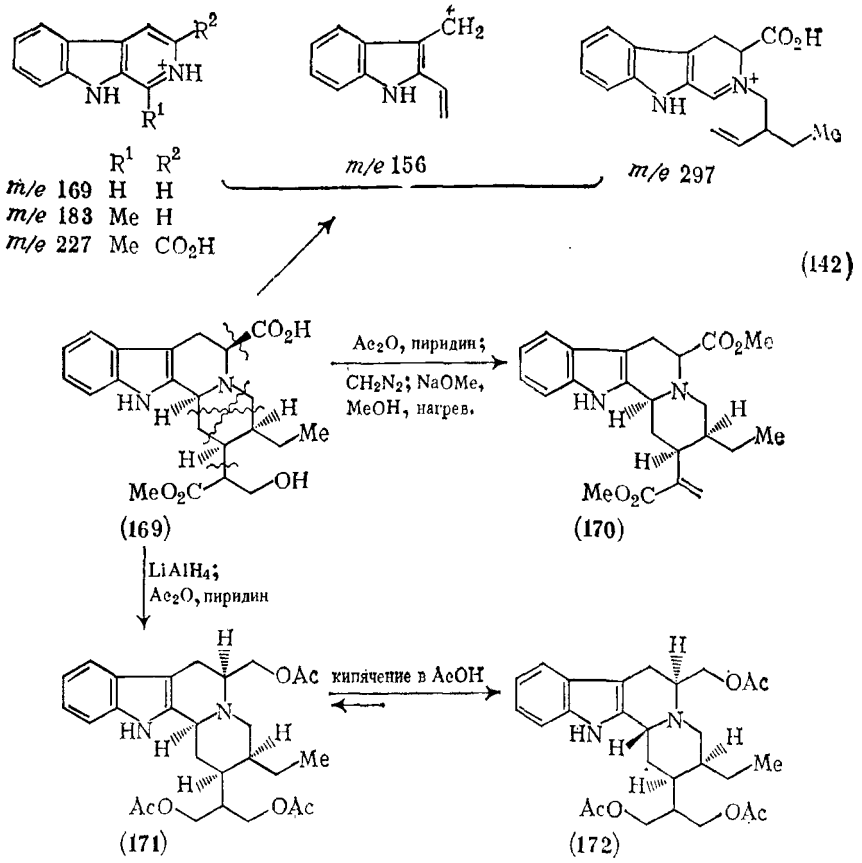




(168)

ских и спектральных методов и развиты методы конформационного анализа [232].

Относительно простым примером является адирубин (**169**), относящийся к небольшому числу алкалоидов типа *Corynanthè*, происходящих из триптофана, а не из триптамина {схема (142)} [233]. Многие существенные особенности его структуры были вы-

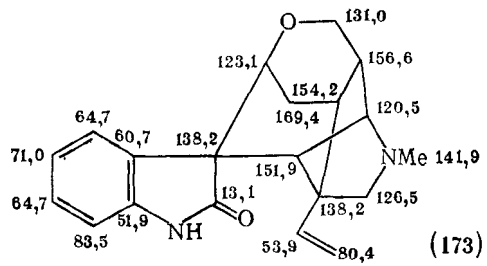



ведены из масс-спектра, в котором специфические разрывы связей приводят к ионам, характеристичным для тетрациклического скелета типа *Corynanthe* [21], наряду с иными фрагментами, связанными с наличием карбоксильной группы. Присутствие карбоксильной и гидроксильной групп подтверждено образованием метилового эфира, ацетата и восстановлением алюмогидридом лития до триола, а также из соответствующих данных ЯМР-, ИК- и масс-спектров. При обработке метиладирубинацетата метилатом натрия отщепляется уксусная кислота и образуется **(170)**; это свидетельствует о том, что адирубин является эфиром β-гидроксикислоты. Приписание H-3 α-конфигурации легко сделано на основании положительного знака эффекта Коттона в спектре кругового дихроизма в области между 260 и 300 нм [12]. Полоса при ν 2700—2800 $см^{-1}$ в ИК-спектре, характерная для *транс*-хинолизидиновой структуры, указывает на то, что H-5 расположен *цис* по отношению к H-3. Тот факт, что метиладирубин не эпимеризуется при действии метилата натрия, свидетельствует

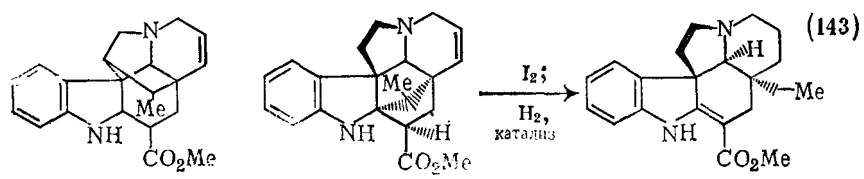


о том, что карбоксильная функция при C-5 должна иметь более предпочтительную экваториальную ориентацию, а H-5 расположен соответственно аксиально. Изучение равновесия **(171)** ⇄ **(172)** в горячей уксусной кислоте показало, что 3β-эпимер **(172)** значительно более стабилен и, следовательно, H-20 по аналогии с известными системами должен иметь α-конфигурацию. Хотя стереохимия центра C-16 до сих пор остается неизвестной, структура **(169)** подтверждена синтезом [233г].

После первого успешного анализа строения сложного оксиндольного алкалоида гельсемина **(173)** [234а] методом спектрометрии $^{13}C$-ЯМР [в **(173)** показаны данные спектра в шкале τ относительно $CS_2$] этот метод все шире применяется при установлении структуры сложнейших природных соединений. Одним

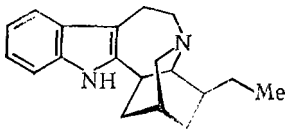



из примеров здесь может служить пересмотр структуры гексациклического алкалоида типа *Aspidosperma* — виндолинина, которому ранее приписывалась структура **(175)**. Анализ спектра $^{13}C$-ЯМР показал, что в структуре имеется на один четвертичный атом углерода больше и на один метиленовый атом углерода меньше, чем это соответствует **(175)**, на основании чего данному алкалоиду приписана структура **(174)** [234б]. Позднее его стереохимия была установлена на основании корреляции с известным алкалоидом (—)-винкадиформином **(176)** {схема (143)}. Алкалоидам типа *Aspidosperma,* и родственным алкалоидам посвящен обзор [235].

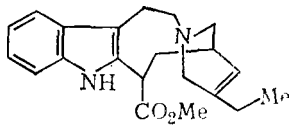



В противоположность алкалоидам типа *Corynanthe* алкалоиды обоих других типов (*Aspidosperma* и *Iboga*) существуют в виде энантиомерных серий, фиксированная хиральность которых по центру C-15 пропадает при разрыве связи 15,16 при перегруппировке в процессе биосинтеза. Хотя это уже давно было

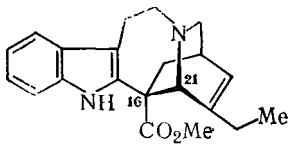
несомненным для алкалоидов типа *Aspidosperma*, например (+)- и (—)-винкадиформины, лишь недавно, на основании изучения спектров кругового дихроизма, это было установлено для сравнительно небольшой группы алкалоидов типа *Iboga* [236]. Большинство алкалоидов относится к ряду (—)-ибогамина (**177**) [237], в то время как (+)-катарантин (**178**) является членом энантиомерного ряда.



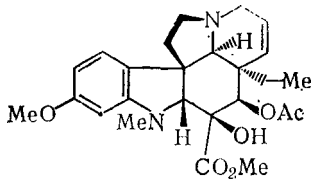
(177)



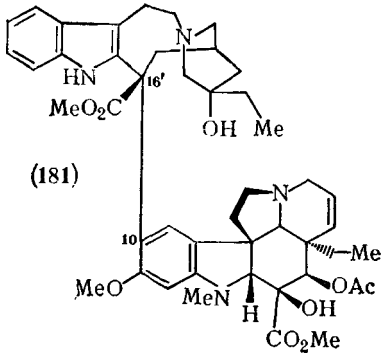
(179)



(178)

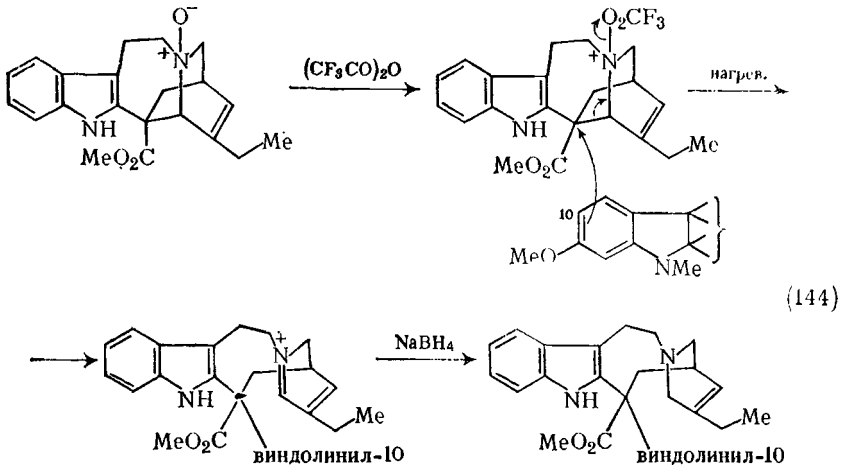


(180)



(181)

В растении *Vinca rosea* наряду с катарантином и аспидосперминовым алкалоидом виндолином (**180**) содержится бисиндольный алкалоид винбластин (**181**), который является важным противолейкемическим средством. В силу очевидной взаимосвязи химии катарантина было уделено особенно большое внимание. Особенно детально изучалось восстановительное расщепление связи 16,21, приводящее к структурам типа клеавамина, таким как (**179**), которые аналогичны нижней половине молекулы винбластина (**181**). В принципе, соответствующая генерация электрофильного положения при С-16 для нуклеофильной атаки положением С-10 виндолина должна связывать обе части. Ранние попытки осуществить сочетание предпринимались лишь с соединениями, обладающими неприродной конфигурацией при С-16′. Позднее с использованием модифицированной реакции Полонски между *N*-оксидом катарантина и трифторуксусным ангидридом в присутствии виндолина с последующим восстановлением боргидридом натрия был получен бисиндол природной конфигурации {схема (144)} [238].



(144)

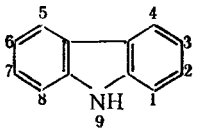
Известны многие другие бисиндольные алкалоиды, в том числе и являющиеся важными лекарственными средствами, например алкалоиды кураре, обладающие свойством расслаблять мускулатуру. Их химии и фармакологии посвящен обстоятельный обзор [239].

### 17.4.3. КАРБАЗОЛЫ

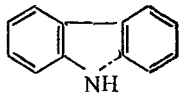
#### 17.4.13.1. Свойства карбазола

Карбазол (**182**), или дибензопиррол, может быть получен из антраценовой фракции каменноугольной смолы, но полностью очистить его трудно. Полный синтез дает абсолютно индивидуальное бесцветное соединение с т. пл. 245—246 °С, не обладающее флуоресценцией. В качестве побочного продукта, выделенного из каменноугольной смолы, он первоначально изучался в качестве возможного исходного сырья для получения красителей. Впоследствии оказалось, что это мало перспективно, и его основным применением стало получение *N*-винилкарбазола, который легко полимеризуется, образуя термоустойчивые полимеры [240].

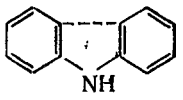
Карбазол обладает заметной энергией резонанса, равной примерно 305 кДж·моль$^{-1}$, которая сравнима с энергией резонанса



(182)



(183)

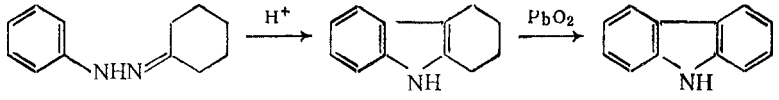


(184)

бифенила, равной 293 кДж·моль$^{-1}$. Наличие дополнительного бензольного ядра по сравнению с индолом приводит к дальнейшему экранированию пиррольного ядра. В результате карбазол менее реакционноспособен по отношению к электрофильной атаке, чем индол. Связь N—H в карбазоле имеет более кислый характер, чем в дифениламине, и при взаимодействии с реагентами Гриньяра он дает соли. УФ-спектр карбазола имеет сходство со спектром фенантрена.

### 17.4.13.2. Методы получения

Препаративные методы синтеза следуют по двум основным направлениям и оба они включают образование центрального ядра, как показано пунктирными линиями в формулах (183) и (184). Синтез индола по Фишеру может быть модифицирован для получения карбазола {синтез Борше, схема (145)}. Промежуточные тетрагидрокарбазолы, например (185), возникающие в этой реакции, интересны в качестве предшественников и моделей для синтеза различных индольных алкалоидов (см. разд. 17.4.12).



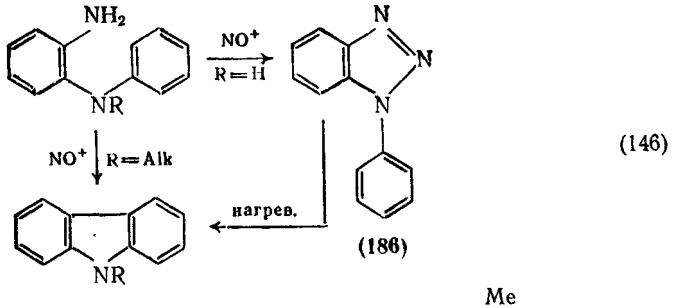
(145)

(185)

Помимо указанного на схеме, в качестве других дегидрирующих средств могут использоваться сера или селен. Заключительной стадией циклизации в этой стратегии синтеза является образование арил-азотной связи, как в (183). Другой синтез по сходному пути начинается с 2-нитробифенилов. Дезоксигенирование последних действием триэтилфосфита дает соответствующие карбазолы.

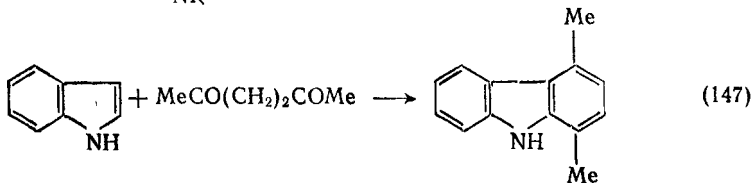
Образование углерод-углеродной связи, как в (184), осуществляется по реакции Гребе-Ульмана {схема (146)}, которая начинается с 2-аминодифениламинов. Диазотирование последних приводит к промежуточному образованию бензотриазолов (186), которые при нагревании отщепляют азот с образованием карбазолов. Если в качестве исходных соединений применяются *N*-алкил(2-аминодифенил)амины, реакция непосредственно приводит к соответствующим *N*-алкилкарбазолам. Карбазолы можно также получать, исходя из фенотиазинов, в результате вытеснения серы, например медью, а также конденсацией индолов с 1,4-дикетонами {схема (147)}.





(146)

(186)



(147)

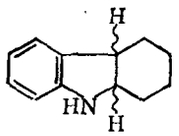
### 17.4.13.3. Реакции

Соли карбазола обычно реагируют непосредственно по атому азота. Так, магниевые соли, получаемые при взаимодействии карбазола с реагентами Гриньяра, реагируют с диоксидом углерода, этилхлорформиатом или ацилхлоридами с образованием *N*-замещенных производных. Щелочные соли могут также алкилироваться по азоту.

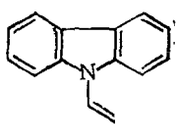
Электрофильное замещение зависит от природы заместителя при азоте. Незамещенный карбазол или его *N*-алкилпроизводные в основном атакуются по положениям 3 и 6. Так, нитрование смесью азотной и серной кислот дает 3,6-динитрокарбазол; ацетилирование ацетилхлоридом в присутствии хлорида алюминия в качестве катализатора дает смесь 3-моно- и 3,6-диацетилкарбазолов. Обработка *N*-ацетилкарбазола хлоридом алюминия приводит к перегруппировке в 3-ацетилкарбазол. Аналогично ведут себя и другие *N*-ацилкарбазолы. Галогенирование может идти без образования продуктов присоединения. Так, хлорирование сульфурилхлоридом приводит к 3-хлор- и 3,6-дихлорпроизводным; при действии на карбазол *N*-бромсукцинимида в растворе тетрахлорида углерода в присутствии пероксида бензоила образуется 3-бромкарбазол. 3-Иодкарбазол получен при действии на карбазол иодида калия и иодата калия в уксусной кислоте.

Карбазол недостаточно реакционноспособен, чтобы непосредственно сочетаться с солями диазония. Заявлено, что интенсивное восстановление оловом и HCl дает гексагидропроизводное (187); избирательное восстановление до тетрагидропроизводного может достигаться каталитическим гидрированием над хромитом меди. Окисление исходной системы дает смеси.

Под воздействием оснований атом азота карбазола приобретает способность участвовать в реакциях присоединения. Так,



(187)



(188)

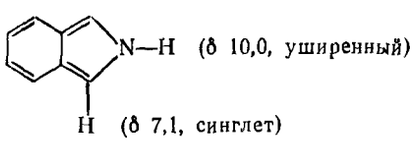
гидроксид натрия катализирует присоединение к карбазолу ацетилена с образованием *N*-винилкарбазола. Также под действием оснований происходит присоединение акрилонитрила к карбазолу, по типу реакции Михаэля.

*N*-Винилкарбазол (188) является важным мономером, который может полимеризоваться в кислых или свободнорадикальных условиях или сополимеризоваться с другими мономерами, что ведет к получению различных пластиков. Они подчас хрупки, но в общем термостойки и в силу этого находят применение в электронике и электротехнической индустрии в качестве изоляционных материалов.

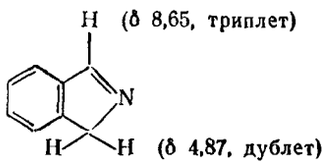
## 17.4.14. ИЗОИНДОЛЫ

### 17.4.14.1. Свойства

Изоиндол (189) изомерен индолу. Родоначальное соединение и его 2-замещенные производные имеют возможность таутомерно превращаться в 1*H*-изомеры, т. е. в изоиндоленины (190), или 1*H*-изоиндолы. По сравнению с индолом изоиндол гораздо менее устойчив и окисляется на воздухе с образованием смесей и полимеров. До 1972 г. его выделение в индивидуальном состоянии и детальная характеристика не были проведены [241], хотя в

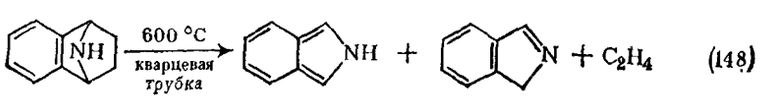



(189)




(190)

разбавленных растворах он изучался. Изоиндол может быть получен в чистом виде с почти количественным выходом быстрым пиролизом, например, 7-азабензонорборнена при 600 °С {схема (148)}, однако продукт получается в виде смеси с изомерным изоиндоленином.




(148)



Смесь изомеров легко анализируется с помощью $^1$H-ЯМР-спектроскопии. Полученная таким образом смесь не является равновесной, так как при хранении при комнатной температуре концентрация индоленинового изомера постепенно понижается до полного превращения в изоиндол. Следовательно, при комнатной температуре изоиндол термодинамически стабильнее его изоиндоленинового изомера. Более того, если изомеризацию вести в присутствии тяжелой воды, то дейтерий не включается ни в положение 1, ни в 3, в то время как группа N—H обменивает протон на дейтерий. Этот результат свидетельствует о том, что в процессе изомеризации имеет место 1,5-сигматропная перегруппировка.

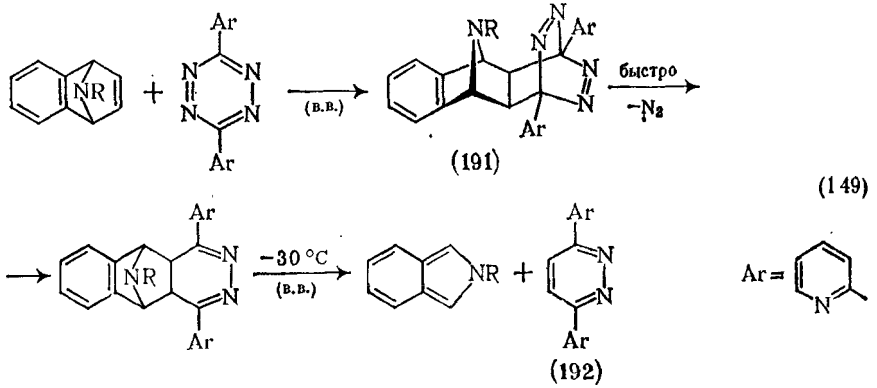
Бóльшую стабильность изоиндальной формы (189) по сравнению с формой шиффова основания (190) приписывают более низкой π-электронной энергии первого, имеющего 10π-электронную систему [242]. Изоиндольную систему можно также рассматривать, как имеющую *орто*-хиноидный характер сочленения с бензольным ядром. В порядке объяснения как относительной стабильности, так и сравнительной реакционной способности, показано, что эндотермический вклад энергии активации распада системы больше, чем возмещаемый экзотермический вклад вследствие образования бензольного кольца, как, например, при циклоприсоединениях в положения 1,3. Иными словами, изоиндол ведет себя как гипер-реактивная система! Фотоэлектронная спектроскопия показала, что эта система имеет более низкую энергию резонанса по сравнению с нафталином, равно как и более низколежащий уровень возбужденного состояния [243].

Как и можно было предсказать, положение равновесия между изоиндольным и изоиндолениновым изомерами может быть смещено при варьировании природы замещения. Это видно, в частности, из следующих данных (указано содержание изоиндольной формы); незамещенный изоиндол ≈100 %, 1-фенилизоиндол 91 %, 1-*п*-метоксифенилизоиндол 69 %; 1-*п*-диметиламинофенилизоиндол 50 %. Вообще, замещение облегчает выделение этих систем. Например, 2-метилизоиндол не способен к таутомеризации и может быть выделен в кристаллическом виде, т. пл. 90—91 °С. Он не реагирует с метилиодидом, иллюстрируя тем отсутствие у атома азота аминных свойств.

### 17.4.14.2. Методы получения

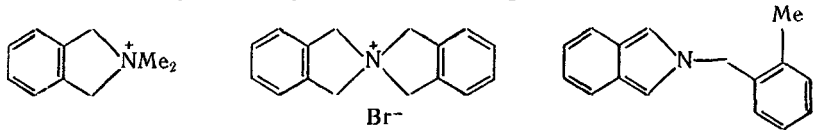
Оригинальность химии изоиндолов хорошо иллюстрируется рядом синтетических методов, разработанных для их получения. Ранние методы синтеза рассмотрены в обзоре [244]. Для получения изоиндолов были разработаны методы быстрого пиролиза с использованием исходных веществ, содержащих легко удаляемые группировки. Таким путем аддукт тетразина (191) быстро

элиминирует два атома азота и пиридазин (**192**), из которого при низкой температуре получают изоиндол [245] {схема (149)}.




(149)

Ранние методы синтеза основывались на превращении легкодоступных изоиндолинов с использованием последующего окисления или элиминирования. Поскольку изоиндолы сами легко окисляются, процессы элиминирования более предпочтительны. Первое четкое указание на получение простого производного изоиндола получено в 1951 г. Виттигом [246], осуществившим реакцию изоиндолиниевой соли (**193**) с фениллитием и получившим 2-метилизоиндол. В аналогичных условиях спиросоединение (**194**) дало изоиндол (**195**) с низким выходом. Бензилметиловая соль (**196**) в зависимости от условий реакции давала различные продукты. При

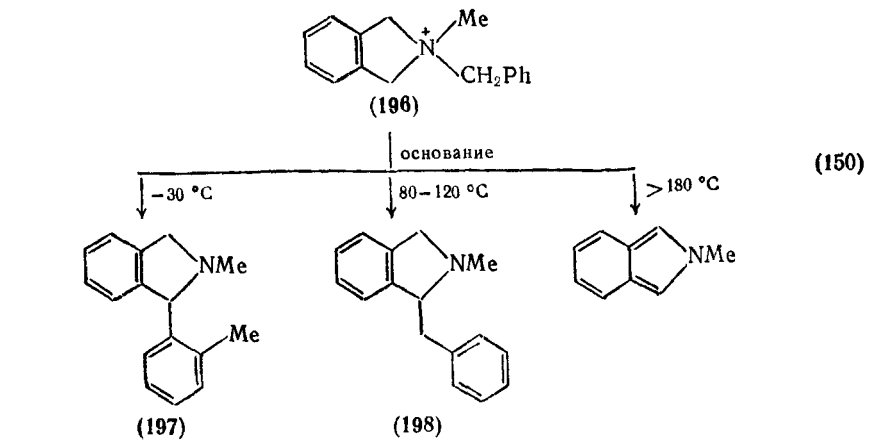



(**193**) (**194**) (**195**)

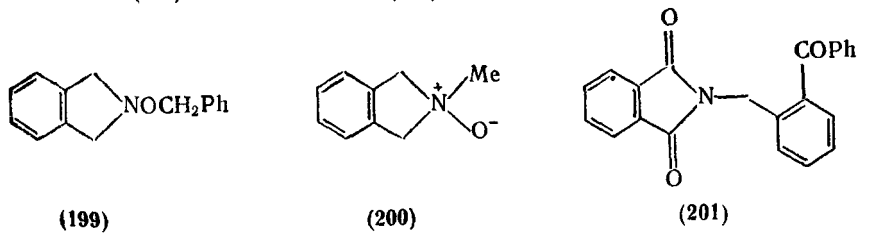
низкой температуре получали продукт перегруппировки Соммле (**197**), в то время как при умеренной температуре преимущественно возникал продукт перегруппировки Стивенса (**198**). Лишь при высокой температуре получался 2-метилизоиндол {схема (150)}. Другие *N*-замещенные изоиндолины также могут давать изоиндолы. 2-Бензилоксиизоиндолин (**199**) при обработке основаниями дает смесь изоиндола и изоиндоленина, в то время как *N*-оксид (**200**) при действии уксусного ангидрида и низкой температуре [247] подвергается перегруппировке с последующим элиминированием с образованием изоиндола (с умеренным выходом). Родственная реакция элиминирования, применимая лишь для получения замещенных изоиндолов, исходит из *N*-толуол-*n*-сульфонилпроизводных {схема (151)} [248].

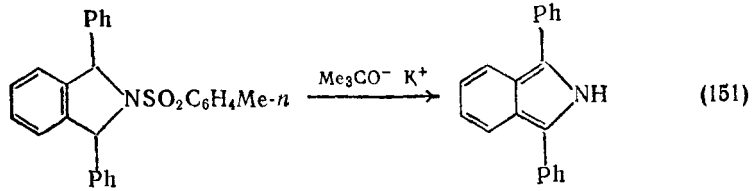
Альтернативный путь к замещенным изоиндолам начинается с взаимодействия фталимидинов с реагентами Гриньяра {схема (152)}. Восстановление *N*-метилфталимидина алюмогидридом



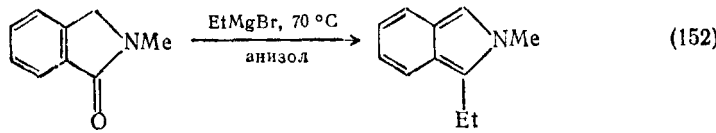



(150)




(151)

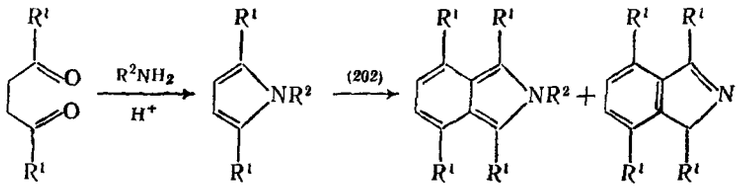



(152)

лития может сходным образом генерировать 2-метилизоиндол [249].

Внутримолекулярная конденсация аминометиларильных систем, содержащих *орто*-карбонильные функции, также генерирует изоиндольный цикл. Например, производное фталимида (**201**), реагируя с гидразином, освобождает амин, который предпочтительно конденсируется с кетогруппой, образуя после установления равновесия 1-фенилизоиндол. Модифицированная реакция Лейкарта, с использованием формиата аммония и 1,2-дибензоилбензола, дает в результате конденсации, частичного восстановления и дальнейшей конденсации 1,3-дифенилизоиндол [250]. Последний метод сходен с более ранним процессом, включавшим реакцию аммиака с простыми 1,4-дикетонами (ср. реакцию Пааля-

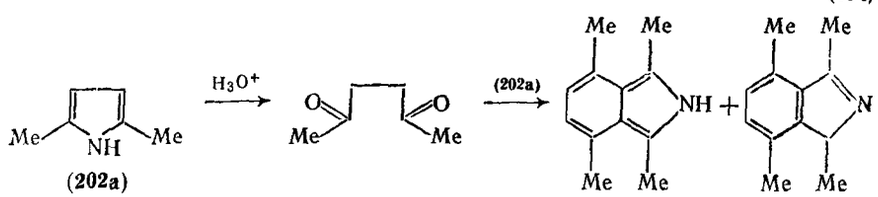
Кнорра), в присутствии кислотного катализатора. Первоначально образующийся пиррол {схема (153)} реагирует далее со второй молекулой дикетона с образованием смеси изоиндолов и изоиндоленинов [251]. С другой стороны, замещенные пирролы




(202)

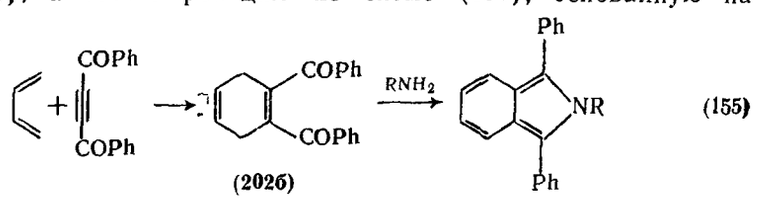
могут непосредственно реагировать с соответствующим образом замещенными дикетонами, расширяя таким образом границы реакции. Кроме того, пирролы как таковые могут использоваться в качестве источника дикарбонильной системы, возникающей при гидролизе *in situ* {схема 154} [252].

(154)



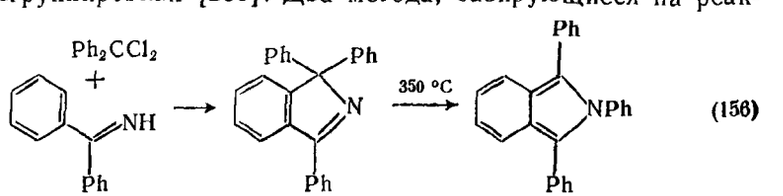

(202a)

Другие методы, применяемые для синтеза изоиндолов, включают получение и реакции циклогексадиена (**202б**) {*схема (155)*}, а также реакцию по схеме (156), основанную на



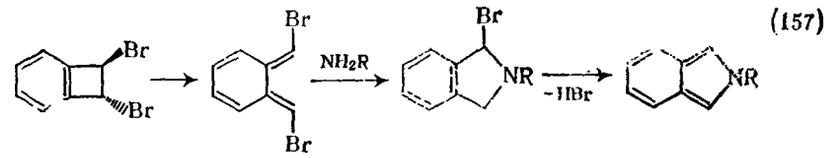

(202б)

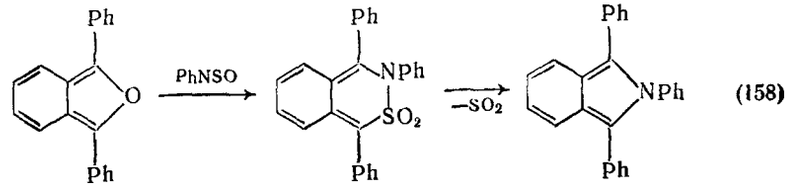
склонности фенильных групп принимать участие в 1,5-сигматропных перегруппировках [253]. Два метода, базирующиеся на реак-



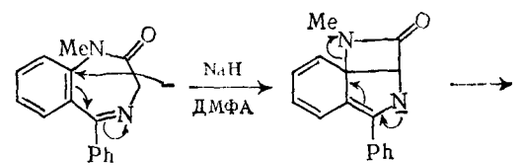

ционной способности *орто*-хинондиметидов, представлены на схемах (157) и (158) [244].



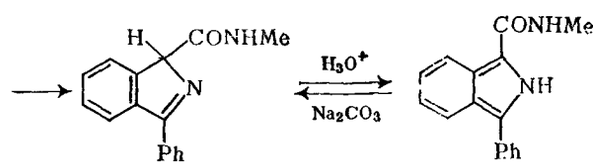



Важное значение имеет реакция сужения цикла в бензодиазепинах типа (**203**), идущая под действием оснований. Реакция, по-видимому, идет через промежуточное образование трициклического лактама {например, (**204**) *на схеме* (159)} с последующим его быстрым разрушением и образованием изоиндола (**205**).



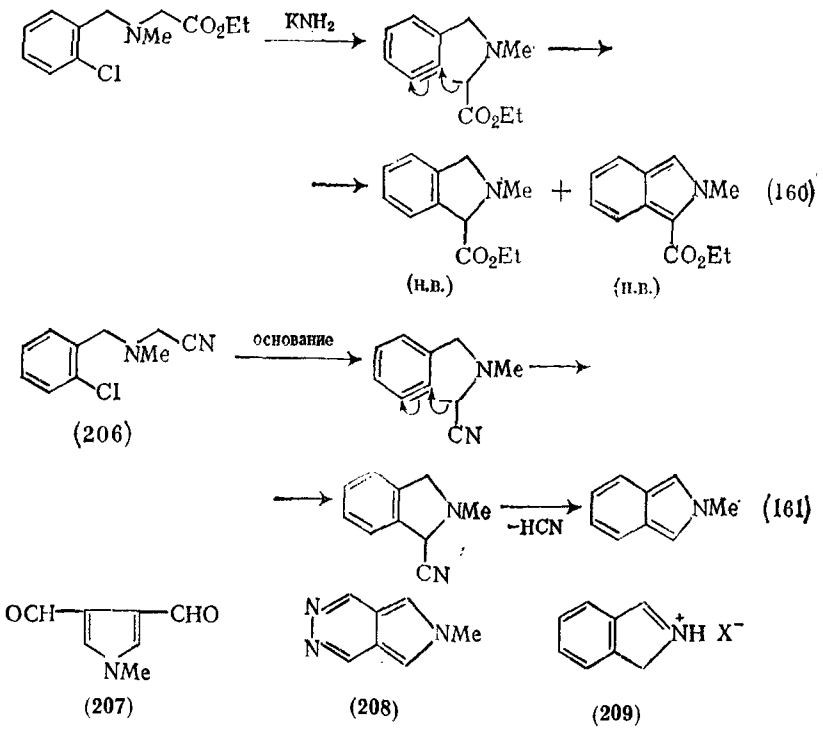

(203) (204)




(205)

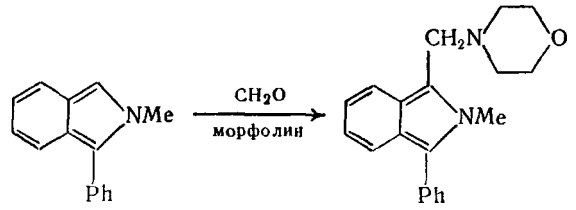
К образованию изоиндолов могут приводить внутримолекулярные циклизации промежуточно возникающих аринов; один из примеров приведен на схеме (160) [254]. Этот конкретный пример убедительно указывает на окисление первоначально образующегося изоиндолинина *in situ*; в результате получаются смеси восстановленных и ароматических форм. Более эффективным методом является конструирование хорошо уходящей группы, как показано на примере производного аминоацетонитрила (**206**) {схема (161)}.

Известны также гетероароматические аналоги изоиндолов, которые часто получают присоединением гетероароматического ядра к пиррольному предшественнику, примером чего может служить получение (**208**) из 3,4-диформилпиррола (**207**) и гидразина.

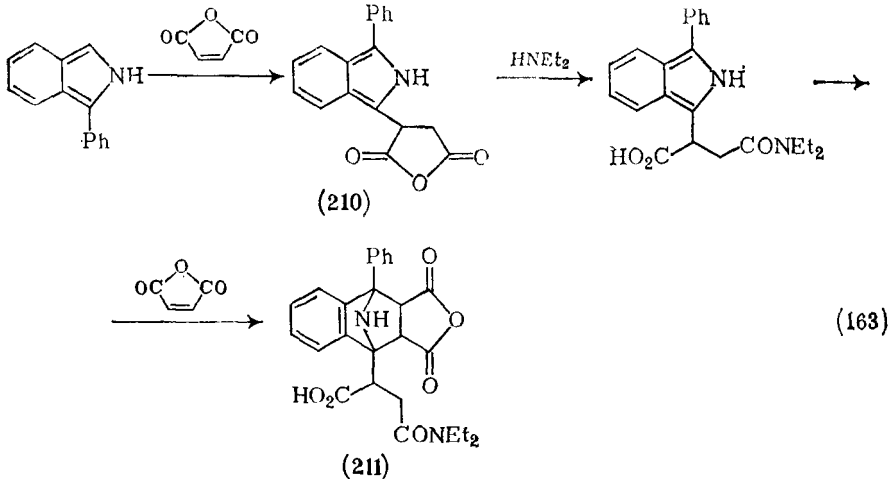



### 17.4.14.3. Реакции

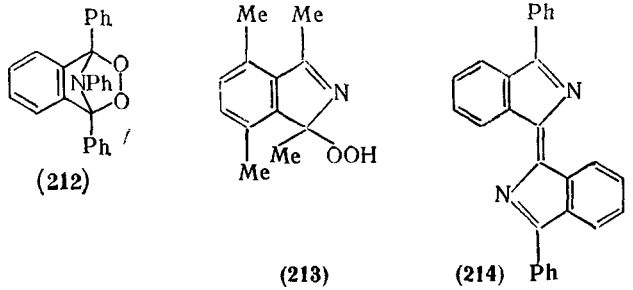
Циклическая система изоиндола подвержена реакциям электрофильного замещения, преимущественно по положению 1; кислоты дают изоиндолениевые соли (209). С *п*-диметиламинобензальдегидом они дают положительную реакцию Эрлиха, указывающую на то, что положения 1 или 3 свободны. Они также участвуют в реакции Манниха {схема (162)}. Система чувствительна




к электрофильному замещению и мягкие условия реакции обычно бывают достаточны. Например, 1-ацетилизоиндол получают действием на индол уксусного ангидрида в пиридине. Реакции присоединения к активированным олефинам часто сводятся к циклоприсоединению по положениям 1,3. Так, малеиновый ангидрид, реагируя с 1-фенилизоиндолом, вначале дает продукт присоединения по двойной связи (210). После добавления амина для раскрытия ангидридного цикла дальнейшая реакция с малеиновым ангидридом дает 2 : 1 аддукт (211) {схема (163)}.




1,3-Дизамещенные изоиндолы легко дают продукты 1,3-циклоприсоединения. Фотоокисление также может приводить к циклическим аддуктам. 1,2,3-Трифенилизоиндол, например, дает циклический пероксид (212). При нагревании последний может выделять кислород, регенерируя исходный изоиндол, в то время как восстановление в мягких условиях высвобождает 1,2-дибензоилбензол. 1,3,4,7-Тетраметилизоиндол при фотоокислении дает гидропероксид (213), по-видимому в силу стерических препятствий, создаваемых метильными группами.



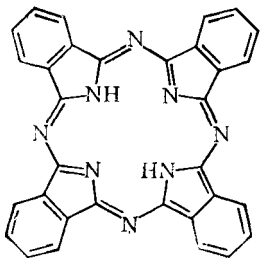

Изоиндолы чувствительны к воздуху и часто дают смеси соединений или полимеров. Например, действие воздуха на 1-фенилизоиндол дает димер (214). Изоиндолы способны также к восстановлению, первоначально приводящему к соответствующим изоиндолинам. Хорошими восстановителями являются: никель

Ренея, цинк и уксусная кислота, олово и HCl и др. Восстановление над никелем Ренея под высоким давлением дает пергидроизоиндолы.

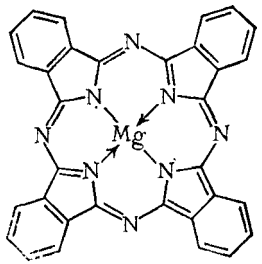
Подобно пирролам и индолам 2*H*-изоиндолы являются кислотами и могут быть получены соли металлов. Соли, получаемые при взаимодействии с реагентами Гриньяра, обладают повышенной реакционной способностью по отношению к электрофилам.

### 17.4.14.4. Производные

Наиболее широко известными производными изоиндолов являются фталоцианины (см. разд. 17.2.3). Фталоцианин (215) является родоначальным соединением этого класса красителей. Его получают нагреванием фталонитрила или 2-цианобензамида с оксидом магния.



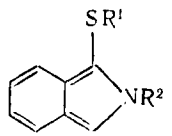
(215)



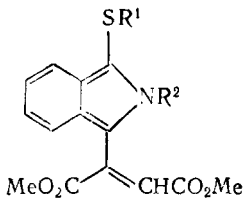
(216)

Реакция приводит к магниевому комплексу (216), который может быть освобожден от металла действием холодной концентрированной серной кислоты. Эти красители очень стойки и могут разрушаться только очень сильными окислителями.

Наиболее чувствительный метод обнаружения аминокислот и пептидов, ставший доступным лишь недавно, заключается в получении интенсивно флуоресцирующих производных взаимодействием с *о*-фталальдегидом и тиолом, в частности 2-меркаптоэтанолом [255]. Показано, что флуоресцирующее производное имеет структуру 1-алкилтио-2-замещенного изоиндола, например (217). Реакция может протекать с любым первичным амином, но вторичные и третичные амины не могут конденсироваться с образованием



(217)

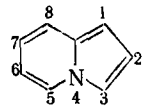


(218)

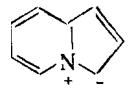
изоиндольной системы и поэтому не образуют флуоресцирующих производных. Изоиндол (217) реагирует с диметиловым эфиром бутадиеновой кислоты с образованием продукта 1 : 1 присоединения (218), но не циклоаддукта [256].

### 17.4.15. ИНДОЛИЗИНЫ

Индолизин (219), ранее называвшийся пирроколином, представляет собой твердый продукт, т. пл. 74 °C, обладающий синей флуоресценцией и запахом, напоминающим нафталин. Он изомерен индолу и может быть представлен многими резонансными структурами, из которых важнейший вклад вносит структура (220), в которой заряды минимально удалены друг от друга по сравнению с другими резонансными формами

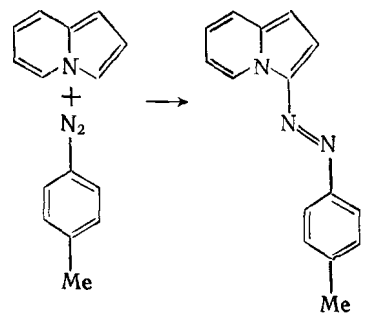


(219)



(220)

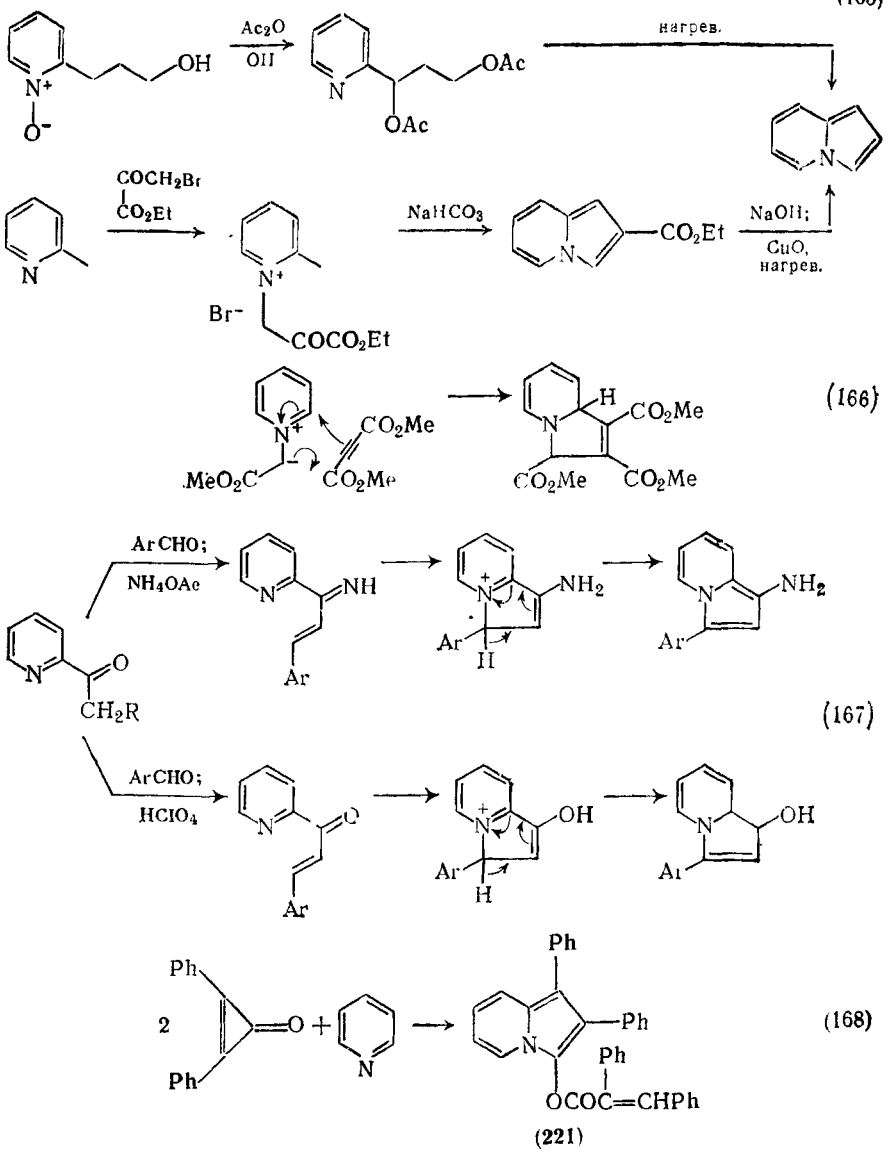
Индолизин ведет себя как очень слабое основание, которое протонируется преимущественно по положению 3, по которому предпочтительно протекает и электрофильное замещение {схема (164)}.



(164)

Индолизинкарбоновые-1 и -3 кислоты легко декарбоксилируются при нагревании. Два синтеза родоначального соединения приведены на схеме (165) [257, 258]. Замещенные индолизины легко получаются взаимодействием пиридиния с подходящими илидами, имеющими 1,3-диполи по сторонам алкинов или алкенов {схема (166)}. 2-Ацилпиридины также могут конденсироваться с ароматическими альдегидами, давая 1-гидрокси-3-арилиндолизины. Если реакцию проводить в присутствии ионов аммония {схема (167)}, то можно получить соответствующие 1-аминопроизводные [259].

Дифенилциклопропенон реагирует с пиридином, образуя 2 : 1 аддукт, идентифицированный как индолизин (221) {схема (168)} [260]. *N*-Аллилпиридиний-илиды, например (222), также цикли-

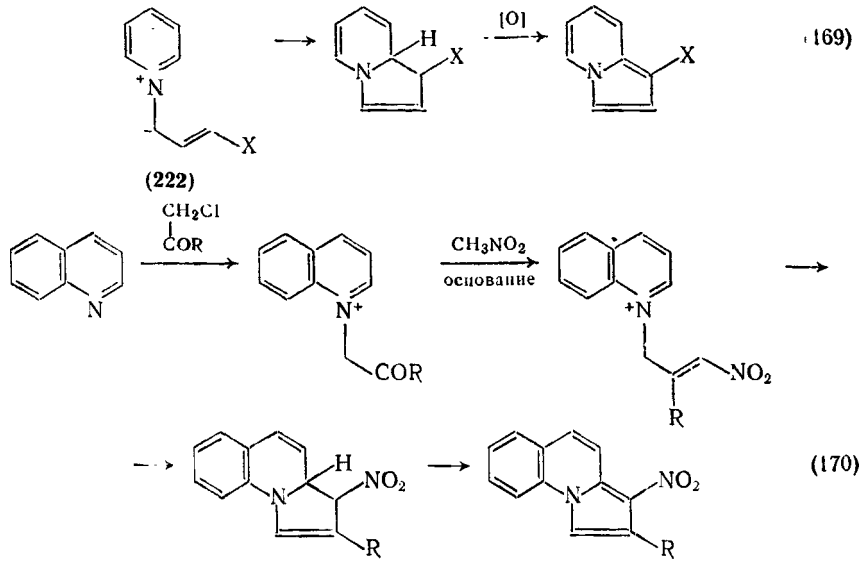



(221)

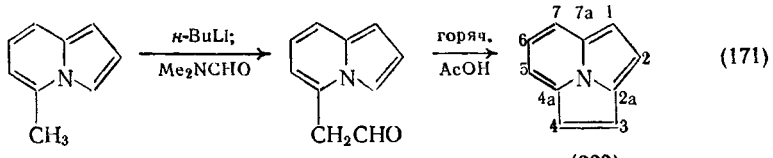
зуются с образованием дигидроиндолизинов, которые легко окисляются до полностью ароматизованной системы {схема (169)}. Интересное распространение подобной 1,5-циклизации приведено на схеме (170) [261].

Индолизины часто применяют в качестве предшественников в синтезе некоторых циклазинов, трициклических ароматических






систем, содержащих в центре атом азота. Так, цикло[3.2.2]азин (223) имеет 10π-электронную структуру и соответствует правилу ароматичности Хюккеля. Его получение из 5-метилиндолизина приведено на схеме (171). В соответствии с рассчитанной лока-




(223)

лизацией энергии он подвергается электрофильному замещению по положению 1 [262].

## *Литература*


1. *R. J. Sundberg*, «The Chemistry of Indoles», Academic Press, New York, 1970.
2. «The Chemistry of Heterocyclic Compounds», ed. W. J. Houlihan, Wiley-Interscience, New York, 1972, vol. 25.
3. *A. W. Hanson*, Acta Cryst., 1964, 17, 559.
4. *M. J. S. Dewar and G. J. Gleicher*, J. Chem. Phys., 1966, 44, 759.
5. *G. W. Whehand*, «Resonance in Organic Chemistry», Wiley, New York, 1955, p. 99.
6. *J. E. Bloor and D. L. Breen*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 6835.
7. *R. D. Brown and B. A. W. Coller*, Austral. J. Chem., 1959, 12, 152.
8. *K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata, and H. Shingu*, J. Chem. Phys., 1954, 22, 1433.
9. *P. Millié, J. P. Malrieu, J. Benaim, J. Y. Lallemand, and M. Julia*, J. Medicin, Chem., 1968, 11, 207.

9a. *A. Streitwieser, Jr. and J. I. Brauman*, «Supplemental Tables of Molecular Orbital Calculations», Pergamon, New York, 1965, vol. 2, p. 318.

10. *L. Salem*, «Molecular Orbital Theory of Conjugated Systems», Benjamin, New York, 1966.
11а. *M. Hesse*, «Indolalkaloide in Tabellen», Springer-Verlag, Berlin, 1968;
11б. *B. Gabetta and G. Mustich*, «Spectral Data of Indole Alkaloids», Inverni della Beffa, Milan, 1975.
12а. *W. Klyne, R. J. Svan, N. J. Dastoor, A. A. Gorman, and H. Schmid*, Helv. Chim. Acta, 1966, **50**, 115.
12б. *C. M. Lee, W. Trager, and A. H. Beckett*, Tetrahedron, 1967, **23**, 375.
13а. *D. M. Hercules*, «Fluorescence and Phosphorescence Analysis», Interscience, New York, 1966.
13б. *S. Udenfriend*, «Fluorescence Assay in Biology and Medicine», Academic Press, New York, 1962, vol. I.
13в. Idem., ibid., 1969, vol. II.
14. *J. W. Bridges and R. T. Williams*, Biochem. J., 1968, **107**, 225.
15. *H. N. Eisen*, Methods Med. Res., 1964, **10**, 115.
16а. *M. Shinitzky, V. Grisaro, D. M. Chipman and H. Sharon*, Arch. Biochem. Biophys., 1966, **115**, 232.
16б. *S. S. Lehrer and G. D. Fassman*, Biochem. Biophys. Res. Comm., 1966, **23**, 133.
17а. *S. P. Hiremath and R. S. Hasmane*, Adv. Heterocyclic Chem., 1973, **15**, 278.
17б. *R. B. Herman*, Internat. J. Quantum Chem., 1968, **2**, 165.
17в. *P. J. Black, R. D. Brown and M. L. Hefferman*, Austral. J. Chem., 1967, **20**, 1325.
18а. *R. V. Jardine and R. K. Brown*, Canad. J. Chem., 1963, **41**, 2067.
18б. *J. Ronayne and D. H. Williams*, J. Chem. Soc. (B), 1967, 805.
19а. *R. H. Levin, J.-Y. Lallemand and J. D. Roberts*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 1983.
19б. *E. Wenkert, J. S. Bindra, C.-J. Chang, D. W. Cochran, and F. M. Schell*, Accounts Chem. Res. 1974, 7, 46.
19в. *P. J. Black and M. L. Hefferman*, Austral. J. Chem., 1965, **18**, 353.
20а. *H. Budzikiewicz, C. Djerassi, and D. H. Williams*, «Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds», Holden-Day, San Francisco, 1964.
20б. *M. Marx and C. Djerassi*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 679.
21. *H. Budzikiewicz, C. Djerassi, and D. H. Williams*, «Structure Elucidation by Mass Spectrometry», Holden-Day, San Francisco, 1964, vol. I.
22. *R. L. Hinman and C. P. Bauman*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 2437.
23. *B. C. Challis and E. M. Millar*, J. C. S. Perkin II, 1972, 1116.
24а. *R. L. Hinman and E. B. Whipple*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 2534.
24б. *R. L. Hinman and J. Lang*, ibid., 1964, **86**, 3796.
25. *A. H. Jackson and A. E. Smith*, J. Chem. Soc., 1964, 5510.
26. *R. L. Hinman and J. Land*, Tetrahedron Letters, 1960, 12.
27. *J. Thesing, G. Semler*, and *G. Mohr*, Chem. Ber., 1962, **95**, 2205.
28. *W. E. Noland, L. R. Smith, and D. C. Johnson*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 2262.
29. *W. E. Noland and K. R. Rush*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 947.
30а. *G. Berti, A. Da Settimo, and E. Nannipieri*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 2145.
30б. *A. Angelico and G. Verlardi*, Atti Accad. Lincei, 1904, **13**. i, 241; Gazzetta, 1904, **34**, ii, 57.
31. *W. E. Noland, L. R. Smith, and K. R. Rush*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 3457.
32. *K. Brown and A. R. Katritzky*, Tetrahedron Letters, 1964, 803.
33. *R. Ikan, E. Hoggman, E. D. Bergmann, and A. Galun*, Israel J. Chem., 1964, **2**, 37; *T. Kinoshita, H. Inoue, and F. Imoto*, Nippon Kagaku Zasshi, 1957, **78**, 1372 (Chem. Abs., 1960, **54**, 491).
34. *G. F. Smith* and *R. Atittulla*, unpublished work.
35. *H. F. Hodson* and *G. F. Smith*, J. Chem. Soc., 1957, 3546.
36. *A. Angeli* and *G. Marchetti*, Atti Accad. Lincei, 1907, **16**, i, 381.
37. *B. C. Challis and A. J. Lawson*, J. C. S. Perkin II, 1973, 918.
38. *F. Piozzi and M. Dubini*, Gazzetta, 1959, **89**, 638; *F. Piozzi and A. Umani-Ronchi*, ibid., 1964, **94**, 1248.
39. *F. G. Mann and R. C. Howarth*, J. Chem. Soc., 1944, 670.
40. *W. Madelung and O. Wilhelm*, Ber., 1924, 57, 234.



41. *J. H. Binks and J. H. Ridd*, J. Chem. Soc., 1957, 2398; *B. C. Challis and H. S. Rzepa*, J. C. S. Perkin II, 1975, 1209.
42. *T. F. Spande and G. G. Gleaver*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3400.
43. *G. F. Smith and D. A. Taylor*, Tetrahedron, 1973, **29**, 669.
44а. *J. C. Powers*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 2627.
44б. *Л. А. Яновская*, ДАН СССР, 1950, **71**, 693; *K. Piers, C. Meimaroglou, R. V. Jardine, and R. K. Brown*, Canad. J. Chem., 1963, **41**, 2399; *M.-M. Canet and J.-P. Boca*, Bull. Soc. chim. France, 1967, 1294; *V. Calo, F. Ciminale, L. Lopez, F. Noso, and P. E. Todesco*, J. C. S. Perkin I, 1972, 2567.
44в. *R. D. Arnold, W. M. Nutter, and W. L. Stepp*, J. Org. Chem., 1959, **24**, 117.
45. *А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, В. А. Будылин, Н. Г. Ярышев*, ХГС, 1965, 632.
46. *R. Weissgerber*, Ber., 1913, **46**, 651; *R. L. Hinman and C. P. Bauman*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 1206.
47а. *T. Hino, M. Nakagawa, T. Wakatsuki and S. Akaboshi*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1967, **15**, 1800.
47б. *T. Nino, M. Nakagawa, T. Wakatsuki, K. Ogawa and S. Yamada*, Tetrahedron, 1967, **23**, 1441; *T. Kobayashi* and *N. Inokuchi*, ibid., 1964. **20**, 2055.
47в. *R. L. Hinman* and *C. P. Nauman*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 2437.
48. *W. B. Lawson, A. Patchornik, and B. Witkop*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 5918.
49. *M. Chuo, T. F. Spande, and B. Witkop*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 343.
50а. *S. G. P. Plant and M. L. Tomlinson*, J. Chem. Soc., 1933, 955.
50б. *E. Lippmann, K. Richter, and M. Muhlstadt*, Z. Chem., 1965, **5**, 186.
51. *T. A. Foglia and D. Swern*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 4440; *J. M. Muchowski*, Canad. J. Chem., 1970, **48**, 422.
52а. *H. Brunner*, Monatsh., 1896, **17**, 253, 479; 1897, **18**, 95, 527; 1900, **21**, 156; 1906, **27**, 1183.
52б. *G. Ciamician and G. Plancher*, Ber., 1896, **29**, 2475; *G. Plancher*, Gazzetta, 1898, **28**, ii, 374, 418; 1900, **30**, ii, 564; Atti Accad. Lincei, 1902, **11**, ii, 182.
53а. *F. J. Evans, G. G. Lyle, J. Watkins, and R. E. Lyle*, J. Org. Chem., 1962, 27, 1553.
53б. *R. Robinson and H. Suginome*, J. Chem. Soc., 1932, 298.
53в. *B. Witkop and J. B. Patrick*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 2572.
54. *A. H. Jackson and P. Smith*, Tetrahedron, 1968, **24**, 2227.
55а. *A. H. Jackson and P. Smith*, Tetrahedron, 1968, **24**, 6119.
55б. *R. Iyer, A. H. Jackson, P. V. R. Shannon, and B. Naidoo*, J. C. S. Perkin II, 1973, 873.
56. *G. Casnati, A. Dossera, and A. Pochini*, Tetrahedron Letters, 1972, 5277.
57. *G. Casnati, M. Franciani, A. Guareschi, and A. Pochini*, Tetrahedron Letters, 1969, 2485.
58. *W. D. Closson, S. A. Roman, G. T. Kwiatkowski, and D. A. Corwin*, Tetrahedron Letters, 1966, 2271; *M. Julia, H. Sliwa, and J. Lenzi*, Bull. Soc. chim. France, 1966, 3359.
59. *M. Julia and J. Lenzi*, Bull. Soc. chim. France, 1971, 4084.
60а. *M. Wakselman, G. Decodts, and M. Vilkas*, Compt. rend. (C), 1968, **266**, 1089.
60б. *M. Wakselman, G. Decodts, and M. Vilkas*, ibid., 1968, **267**, 1063.
61. *Y. Kanaoka, K. Miyashiba, and O. Yonemitsu*, Tetrahedron, 1969, **25**, 2485.
62. *K. Freter*, J. Org. Chem,. 1972, **37**, 2010.
63. *E. Pfeil and V. Hander*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1967, **6**, 178.
64. *W. E. Noland and R. F. Lange*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 1203.
65а. *S. Ghosal*, J. Indian Chem. Soc., 1964, **41**, 496.
65б. *H. R. Snyder and D. S. Matteson*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 1257.
65в. *A. P. Gray and W. L. Archer*, ibid., 1957, **79**, 3554.
65г. *M. Colonna and L. Marchetti*, Gazzetta, 1965, **95**, 868.
65д. *J. Szmuszkovicz*, J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 2819; *J. R. Merchant and S. S. Salgar*, J. Indian Chem. Soc., 1963, **40**, 83.
66. *B. Robinson and G. F. Smith*, J. Chem. Soc., 1960, 4574.
67. *R. Walther and J. Clemen*, J. prakt. Chem., 1930, **61**, 256; *K. A. Schellenberg and G. W. McClean*, J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 1077.

68. *A. H. Cook and J. R. Majer*, J. Chem. Soc., 1944, 486.
69. Об ограничении реакции Эрлих см.: *D. Kumfer*, Analyt. Biochem., 1964, 8, 75.
70. *E. Leete*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 6023; *J. Thesing*, Chem. Ber., 1954, **87**, 692.
71. *W. E. Noland and D. N. Robinson*, Tetrahedron, 1958, **3**, 68.
72. *W. E. Noland and M. R. Venkiteswaran*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 4263.
73. *K. Freter*, J. Org. Chem., 1975, 40, 2525.
74. See, for example, *W. E. Noland, M. R. Venkitswaran, and C. G. Richards*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 4241.
75. *R. Robinson and J. E. Saxton*, J. Chem. Soc., 1952, 976.
76a. *S. Swaminathan and K. Narasimhan*, Chem. Ber., 1966, **99**, 889.
76б. *H. Kuhn and O. Stein*, ibid., 1937, 70, 567.
76в. *W. J. Brehm and H. Lindwall*, J. Org. Chem., 1950, **15**, 685.
77. *J. Wolinsky and J. E. Sundeen*, Tetrahedron, 1970, **26**, 5427.
78. *S. Swaminathan and S. Ranganathan*, J. Org. Chem., 1957, **22**, 70; *S. Swaminathan, S. Ranganathan, and S. Sulochana*, ibid., 1958, **23**, 707.
79. *J. Thesing and G. Semler*, Annalen, 1964, **680**, 52.
80a. *E. Späth and E. Lederer*, Ber., 1930, **63**, 2102.
80б. *S. Wawzonek and J. D. Nordstrom*, J. Medicin. Chem., 1965, **8**, 265.
81a. *E. Wenkert*, Accounts Chem. Res., 1968, **1**, 78.
81б. *M. S. Allen, A. J. Gaskell, and J. A. Joule*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 736.
82. *A. H. Jackson and A. E. Smith*, Tetrahedron, 1968, 24, 403.
83a. *J. R. Williams and L. R. Unger*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 1605.
83б. *R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. V. Daeniker, and K. Schenker*, Tetrahedron, 1963, **19**, 247; *G. Büchi, K. E. Matsumoto, and H. Nishimura*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 3299; *E. Wenkert, K. G. Dave, C. T. Gnewuch, and P. W. Sprague*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 5251.
84. *A. Ebnother, P. Niklaus, and R. Suess*, Helv. Chim. Acta, 1969, **52**, 629; *G. F. Smith and J. T. Wrobel*, J. Chem. Soc., 1960, 792.
85. *J. B. Hester*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 2864.
86a. *G. F. Smith*, Adv. Heterocyclic Chem., 1963, **2**, 287.
86б. *J. Youmans*, J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 949.
87. *G. F. Smith*, J. Chem. Soc., 1954, 3842.
88. *S. Clementi, P. Linda, and G. Marino*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 427.
89. *T. Nogrady and L. Morris*, Canad. J. Chem., 1969, **47**, 1999.
90. *W. C. Anthohy*, J. Org. Chem., 1960, **25**, 2049.
91. *E. Späth and E. Lederer*, Ber., 1930, **63**, 2102.
92. *J. E. Saxton*, J. Chem. Soc., 1952, 3592; *G. Hart, D. R. Liljegren, and K. T. Potts*, ibid., 1961, 4267.
93. *K. Ishizumi, T. Shioire, and S. Yamada*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1967, **15**, 863.
94. *P. Hoechst and E. Roeder*, Arch. Pharm., 1975, **308**, 779 (Chem. Abs., 1976, **84**, 30 941).
95. *A. Cipiciani, S. Clementi, P. Linda, G. Savelli, and G. V. Sebastiani*, Tetrahedron, 1976, **32**, 2595.
96a. *M. S. Kharash, S. S. Kane, and H. C. Brown*, J. Amer. Chem. Soc., 1940, **62**, 2242.
96б. *M. E. Speeter and W. C. Anthony*, ibid., 1954, **76**, 6208.
97. *R. C. Elderfield and B. Fisher*, J. Org. Chem., 1958, **23**, 949.
98. *W. Borsche and H. Groth*, Annalen, 1941, **549**, 238; *Н. Н. Суворов и Н. П. Сорокина*, ЖОХ, 1960, **30**, 2055.
99a. *G. Yagil*, Tetrahedron, 1967, **23**, 2855.
99б. *W. J. Scott, W. J. Bover, K. Bratin, and P. Zuman*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 1952.
100. *M. G. Reinecke, J. F. Sebastian, H. W. Johnson, and C. Pyun*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 3091.
101a. *D. A. Shirley and P. A. Roussel*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 375.
101б. *R. J. Sundberg and H. F. Russel*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 3324.
101в. *R. J. Sundberg and R. L. Parton*, ibid., 1976, 41, 163.
102. *J. Szmuszkowicz*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 511; (b) Belg. Pat. 637 355 (Chem. Abs., 1965, **62**, 7731).
103. *R. D. Arnold, W. M. Nutter, and W. L. Stepp*, J. Org. Chem., 1959, **24**, 117.
104a. *M. de Rosa* J. C. S. Chem. Comm., 1975, 482.
104б. *R. J. Sundberg*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 3604.
104в. *P. G. Gassman, G. A. Campbell, and G. Mehta*, Tetrahedron, 1972, **28**, 2749.
105. *M. M. Cooper, G. J. Hignett, R. F. Newton, J. A. Joule, M. Harris, and J. D. Hinchley*, J. C. S. Chem. Comm., 1977, 432.
106. *M. G. Reinecke, J. F. Sebastian, H. W. Johnson, and C. Pyun*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 3066.
107a. *M. Nakazaki*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1961, **34**, 334.
107б. *B. Cardillo, G. Casnati, A. Pochini, and A. Ricca*, Tetrahedron, 1967, **23**, 3771.
108. *J. C. Powers, W. P. Meyer, and T. G. Pearsons*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 5812.
109. *B. C. Challis and E. M. Millar*, J. C. S. Perkin II, 1972, 1111.
110a. *K. T. Potts and J. E. Saxton*, Org. Synth. 1960, **40**, 68.
110б. *H. Heaney and S. V. Ley*, Org. Synth., 1974; **54**, 58.
110в. *G. M. Rubottom and J. C. Chabala*, Synthesis, 1972, 566.
110г. *A. Banerji and J. Banerji*, Indian. J. Chem., 1975, **13**, 945.
110д. *A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, and P. G. Baraldi*, Synthesis, 1976, 124.
110е. *V. Bocchi, G. Casnati, A. Dossena, and F. Villani*, ibid., 414.
111. *A. H. Jackson and A. E. Smith*, J. Chem. Soc., 1964, 5510.
112. *R. E. Heacock and S. Kasparek*, Adv. Heterocyclic Chem., 1969, **10**, 43.
113a. *R. M. Acheson and A. R. Hands*, J. Chem. Soc., 1961, 744.
113б. *W. E. Noland and P. J. Hartmann*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 3227.
113в. *J. I. DeGraw, J. G. Kennedy, and W. A. Skinner*, J. Heterocyclic Chem., 1966, **3**, 67.
113г. *H. R. Snyder and F. Pilgrim*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 1962.
113д. *J. Szmuszkowicz*, ibid., 1960, **82**, 1180.
113е. *R. Majima and M. Kotake*, Ber., 1922, **55B**, 3865.
113ж. *O. Mingoia*, Gazzetta, 1930, **66**, 144.
114. *A. Alemany, M. Bernabe, E. F. Alvarez, M. L.-Tamayo and O. Nieto*, Bull. Soc. chim. France, 1967, 780.
115. *R. E. Nowman, D. D. Evans, and R. J. Islip*, Chem. and. Ind. (London), 1971, 33.
116. *T. Shen*, U. S. Pat., 3242185 (Chem. Abs., 1966, **64**, 17555).
117. *A. Angeli and G. Marchetti*, Atti Accad. Lincei, 1907, **16**, i, 381.
118. *F. Angelico* and *G. Verladi*, Atti Accad. Lincei, 1904, **13**, i, 241.
119a. *B. Witkop and J. B. Patrick*, J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 713.
119б. *B. Witkop*, Annalen, 1947, **558**, 98.
120. *B. Witkop and J. B. Patrick*, J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 2196 и цитированные там работы.
121a. *E. Leete*, J. Amer. Chem. Soc., 1961, **83**, 3645.
121б. *W. I. Taylor*, Proc. Chem. Soc., 1962, 247.
122a. *H. H. Wasserman and M. B. Floyd*, Tetrahedron Letters, 1963, 2009.
122б. *F. Y. Chen and E. Leete*, ibid., 2013.
123. *S. McLean and G. I. Dimitrienko*, Canad. J. Chem., 1971, **49**, 3642.
124a. *N. Sugiyama and M. Akutagawa*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1967, 40, 240.
124б. *N. Sugiyama, H. Yamamoto, and Y. Omote*, ibid., 1968, **41**, 1917.
125. *I. Saito, M. Imuta, S. Matsugo, and T. Matsuura*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 7191.
126a. *D. W. Ockenden and K. Schofield*, J. Chem. Soc., 1953, 3440.
126б. *B. Witkop*, Annalen, 1944, **556**, 103.
126в. *H. Uchino, D. Higashi, and M. Uchida*. Chem. Abs., 1970, 72, 121283
127. *T. Suchiro and A. Nakagawa*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1967, 40, 2919.
128. *Y. Kanaoka, M. Aiura, and S. Hariya*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 458.
129a. *W. E. Savige and A. Fontana*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 599.
129б. *Y. Oikawa and O. Yonemitsu*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 1213.
130. *W. E. Noland, L. R. Smith, and K. R. Rush*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 3457.

131. *H. Yamamoto, S. Inaba, T. Hirohashi, and K. Ishizumi*, Chem. Ber., 1968, **101**, 4245.
132. *V. Dave*, Canad. J. Chem.., 1972, **50**, 3397.
133a. *L. J. Dolby and D. L. Booth*, J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 1049.
133б. *L. J. Dolby and G. W. Gribble*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 1391.
134. *C. R. Hutchinson, G. J. O'Loughlin, R. T. Brown, and S. B. Fraser*, J. C. S., Chem. Comm., 1974, 928.
135. *N. Finch, G. W. Gemenden, I. H. Hsu, and W. I. Taylor*, J. Amer. Chem. Soc., 1963, **85**, 1520.
136. *L. Willstäter and D. Jacquet*, Ber., 1918, **51**, 777; *H.-J. Teuber and G. Schmitt*, ibid., 1969, **102**, 713.
137a. *A. Smith, and J. H. P. Utley*, Chem. Comm., 1965, 427.
137б. *L. J. Dolby and G. W. Gribble*, J. Heterocyclic Chem., 1966, 124.
137в. *G. W. Gribble, P. D. Lord, J. Skotnicki, S. E. Dietz, J. T. Eaton, and J. L. Johnson*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 7812.
137г. *J. G. Berger*, Synthesis, 1974, 508.
138. *S. A. Monti and R. R. Schmidt*, Tetrahedron, 1971, **27**, 3331.
139a. *W. A. Remers, G J. Gibbs, C. Pidack, and M. J. Weiss*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 5513.
139б. *W. A. Remers, G. J. Gibbs, C. Pidacks, and M. J. Weiss*, J Org. Chem., 1971, **36**, 279.
140. *J. Hutton and W. A. Waters*, J. Chem. Soc., 1965, 4253.
141a. *E. Eich and H. Rochelmeyer*, Pharm. Acta. Helv., 1966, **41**, 109.
141б. *M. Julia and F. Ricalens*, Compt. rend., (C), 1972, **275**, 613.
142. *Y. Kanaoka, M. Aiura, and S. Hariva*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 458.
143a. *C. W. Rees and C. E. Smithen*, Chem. and Ind. (London), 1962, 1033.
143б. *B. Robinson*, Tetrahedron Letters, 1962, 139;
143в. *H. E. Dobbs*, Tetrahedron, 1968, **24**, 491.
144. *C. W. Rees and C. E. Smithen*, Adv. Heterocyclic Chem., 1964, **3**, 57.
145. *R. H. Marchant* and *D. G. Harvey*, J. Chem. Soc., 1951, 1808.
146. *R W. Jackson and R. H. Manske*, Canad. J. Res., 1935; **13**, 170; *J. Ratusky and F. Sorm*, Chem. listy, 1957, **51**, 1091.
147a. *J. W. Daly and B. Witkop*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 1032.
147б. *F. Troxler, G. Bormann, and F. Seelman*, Helv. Chim. Acta, 1968, **51**, 1203.
148. *H.-J. Teuber and G. Thaler*, Chem. Ber., 1956, **89**, 489; *W. A. Remmers and M. J. Weiss*, J Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 804.
149a. *M.-M. Canet and J.-P. Boca*, Bull. Soc. chim. France, 1967, 1296.
149б. *R. M. Acheson, C. J. O. Brookes, D. P. Dearnalay, and B. Quest*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 504.
150a. *R. M. Acheson, D. M. Littlewood and H. E. Rosenberg*, J. C. S. Chem. Comm., 1974, 671.
150б. *A. Reissert*, Ber., 1896, **29**, 639.
150в. *E. Fischer and H. Hütz*, ibid., 1895, **28**, 585.
151. *M. Colonna and P. Bruni*, Gazzetta, 1964, **94**, 1448.
152. *C. C. Bond and M. Hooper*, Synthesis, 1974, 443.
153a. *R. J. Sundberg*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 3604.
153б. *P. G. Gassman, G. A. Campbell, and G. Mehta*, Tetrahedron, 1972, **28**, 2749.
154. *I. Gruda*, Canad. J. Chem., 1972, **50**, 18.
155a. *E. Wenkert, N. K. Bhattacharyya, N. K. Reid, and T. S. Stevens*, J. Amer. Chem. Soc., 1956, **78**, 797.
155б. *A. B. A. Jansen ond C. G. Richards*, Tetrahedron, 1965. **21**, 1327.
155в. *P. L. Julian and H. C. Printy*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 5301.
155г. *J. A. Ballantine, R. J. S. Beer, and A. Robertson*, J. Chem. Soc., 1958, 4779.
156a. *R. W. Daisley and J. Walker*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 1375.
156б. *G. N. Walker, R. T. Smith, and B. N. Weaver*, J. Medicin. Chem., 1965, **8**, 626.
157. *E. Giovannini and P. Portmann*, Helv. Chim. Acta., 1948, **31**, 1375.
158a. *J. C. Powers*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 2627.
158б. *T. Hino, K. Tsuneoka, M. Nakagawa, and S. Akaboshi*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1969, **17**, 550.
159a. *H. Plieninger and H. Bauer*, Angew. Chem., 1961, **73**, 433.
159б. *J. Harley-Mason and T. J. Leeney*, Proc. Chem. Soc., 1964, 368.
160a. *K. Parry and G. F. Smith* (неопубликованное сообщение).
160б. *S. J. Holt, A. E. Kellie, D. G. O'Sullivan, and P. W. Sadler*, J. Chem. Soc., 1958, 1217.
161. *G. A. Russell and G. Kaupp*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 3851.
162. *A. Etienne*, Bull. Soc. chim. France, 1948, 651.
163a. *M. Hopper, and W. N. Pickethly*, J. C. S. Perkin I, 1972, 1607.
163б. *W. I. O'Sullivan and E. J. Rothery*, Chem. and Ind. (London), 1972, 849.
164. *G. W. Kirby and S. W. Shah*, Chem. Comm., 1965, 381.
165. *B. Wikop*, J. Amer. Chem. Soc., 1950, **72**, 614.
166a. *A. H. Jackson*, Chem. and Ind. (London), 1965, 1652.
166б. *J. M. Muchowski*, Canad. J. Chem., 1969, **47**, 857.
167. *M. P. Cava, R. L. Little, and D. R. Napier*, J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 2257; *G. Tacconi and S. Pietra*, Farmaco (Pavia), Ed. Sci., 1963, **18**, 409.
168a. *F. Krohnke and* M. M.-Delius, Chem. Ber., 1951, **84**, 932.
168б. *J. L. Pinkus, G. G. Woodyard, and T. Cohen*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 1104.
169. *H. E. Johnson and D. C. Crosby*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 2794.
170. *M. Julia, Y. Huang, and J. Igolen*, Compt. rend., 1967, **265**, 110.
171. *H. Pleninger*, Chem. Ber., 1955, **88**, 370.
172. *M. Somei and M. Natsume*, Tetrahedron Letters, 1974, 370.
173. *D. I. Haddlesey, P. A. Mayor, and S. S. Szinai*, J. Chem. Soc., 1964, 5269.
174. *M. Somei and M. Natsume*, Tetrahedron Letters, 1974, 3605.
175a. *H. Rinderknecht, H. Koechtin, and C. Niemann*, J. Org. Chem., 1953, **18**, 971.
175б. *J. Kebrle and K. Hoffmann*, Helv. Chim. Acta, 1956, **31**, 116.
176. *T. Hino, M. Nakagawa, T. Hashizume, N. Yamaji, Y. Niwa, K. Tsuneoka, and S. Akabashi*, Tetrahedron, 1971, **27**, 775.
177. *A. S. Bailey, M. C. Chumm, and J. J. Wedgewood*, Tetrahedron Letters, 1968, 5953.
178. *W. Madelung*, Annalen, 1914, **405**, 92.
179. *R. J. Richman and A. Hessner*, J. Org. Chem,. 1968, **33**, 2548.
180. *J. Schmitt, C. Perrin M. Langlois, and M. Suquet*, Bull. Soc. Chim. France, 1969, 1227.
181. *J. Schmitt, M. Langlois, C. Callet, and C. Perrin*, Bull. Soc. chim. France, 1969, 2008.
182. *U. Simon, O. Süs, and L. Horner*, Annalen, 1966, **697**, 17.
183. *J. H. Brewster and E. L. Eliel*, Org. Reactions, 1953, **7**, 99.
184a. *J. D. Albright and W. R. Snyder*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 2239.
184б. *E. Baciochi and A. Schiroli*, J. Chem. Soc. (B), 1969, 401.
185. *M. Julia, J. Bagot, and O. Siffert*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 1424
186a. *S. Siddapa and G. A. Bhat*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 178.
186б. *W. Schindler*, Helv. Chim. Acta, 1957, **40**, 2156.
186в. *W. R. Snyder and P. L. Cook*, J. Amer. Chem. Soc., 1956, **78**, 969.
187a. *J. Harley-Mason and Atta-ur-Rahman*, Chem. Comm., 1967, 708.
187б. *R. T. Brown, G. F. Smith, K. S. J. Stapleford, and D. A. Taylor*, Chem. Comm., 1970, 190.
187в. *L. J. Dolby and S. Sakai*, Tetrahedron, 1967, **23**, 1.
188a. *D. Herbst, R. Rees, G. A. Hughes and H. Smith, J. Medicin.* Chem., 1966, **9**. 864.
188б. *L. J. Dolby and D. L. Booth*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 1550.
189a. *J. Thesing*, Chem. Ber., 1954, **87**, 692.
189б. *E. Leete*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 6023.
189в. *K. M. Biswas and A. H. Jackson*, Tetrahedron, 1968, **24**, 1145, (d), *R. Littell and G. R. Allen, Jr.*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 1504.
190. *C. Runbi and G. Ordando*, Chem. Abs., 1955, **49**, 3940.
191a. *G. Grete, H. I. Lee, and M. R. Uskokovic*, Helv. Chim. Acta, 1976, **59**, 2268
191б. *R. E. Manning, and S. A. Monti*, J. Amer. Chem. Soc., 1964, **86**, 4631.
192a. *R. A. Abramovitch*, J. Chem. Soc., 1956, 4593.
192б. *E. Piers and R. K. Brown*, Canad. J. Chem., 1962, **40**, 559.
192в. *J. C. Powers*, Tetrahedron Letters, 1965, 655.
193a. *H. Sakakibara and T. Kobayashi*, Tetrahedron, 1966, **22**, 2475.

1936. *J. Thesing and G. Semler*, Annalen, 1964, **680**, 52.
194. *B. Robinson*, Chem. Rev., 1963, **63**, 373; 1969, **69**, 227.
195. *A. H. Kelly, D. H. McLeod, and J. Parrick*, Canad. J. Chem., 1965, **43**, 296
196. *R. B. Carlin and E. E. Fischer*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 3421.
197. *G. S. Bajwa and R. K. Brown*, Canad. J. Chem., 1970, **48**, 2293; 1969, **47**, 785
198a. *C. F. H. Allen and C. V. Wilson*, J. Amer. Chem. Soc., 1943, **65**, 611.
198б. *K. Clusius and H. R. Weisser*, Helv. Chim. Acta, 1952, **35**, 400.
199a. *N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, and O. Perin-Roussel*, Bull. Soc. chim. France 1965, **78**, 5854.
199б. *H. Illy and C. Funderbunk*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 4283.
200a. *R. R. Phillips*, Org. Reactions, 1959, **10**, 143.
200б. *R. A. Abramovitch and D. Shapiro*, J. Chem. Soc., 1956, 4589, 4593.
200в. *A. Jackson, A. J. Gaskell, N. D. V. Wilson, and J. A. Joule*, Chem. Comm., 1968, 364.
201a. *P. L. Julian, E. W. Meyer, and H. C. Printy*, in «Heterocyclic Chemistry», ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1953, vol. 3, p. 32.
201б. *W. A. Remers*, in «Heterocyclic Compounds», ed. W. J. Houlihan, Wiley-Interscience, New York, 1972, vol. 25, p. 317.
202. *J. K. Landquist and C. J. Marsden*, Chem. and Ind. (London), 1966, 1032.
203a. *C. F. H. Allen and J. Van. Allan*, Org. Synth., Coll. Vol. 3, 1955, 592.
203б. См. сс. 201б, p. 385.
203в. *R. L. Augustine, A. J. Gustavsen, S. F. Wanat, I. C. Pattison, and K. S. Houghton*, J. Org. Chem., 1973, 38, 3004.
204a. *W. E. Noland and F. J. Baude*, Org. Synth., 1963, **43**, 40.
204б. *J. Bourdais and C. Germain*, Tetrahedron Letters, 1970, 195.
205a. *I. Baxter and G. A. Swan*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 468.
205б. *P. J. Mulligan and S. La Berge*, J. Medicin, Chem., 1970, **13**, 1248.
206. *R. Littell, G. O. Morton, and G. R. Allen, Jr.*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 3740.
207a. *P. G. Gassman, T. J. Van Bergen, D. P. Gilbert, and B. W. Cue*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 5495, 5508, 5512.
207б. *P. G. Gassman, D. P. Gilbert, and T. J. Van Bergen*, J. C. S. Chem. Comm., 1974, 201.
208. *R. J. Sundberg, H. J. Russell, W. V. Ligon, Jr., and L.-S. Lin*, J. Org. Chem., 1972, 37, 719.
209. *G. J. Baxter, R. F. C. Brown, and G. L. McMullen*, Austral. J. Chem., 1974, 27, 2605.
210a. *W. E. Erne, G. A. Mills, and R. K. Smith*, Chem. Abs., 1961, **55**, 4553.
210б. *J. Bakke, H. Heikman, and E. B. Hellgren*, Acta Chem. Scand. (B), 1974, **28**, 393.
211a. *W. C. Sumpter*, Chem. Rev., 1945, 37, 443.
211б. *A. H. Beckett, R. W. Daisley, and J. Walker*, Tetrahedron, 1968, **24**, 6093.
212. *A. S. Endler and E. I. Becket*, Org. Synth., 1957, **37**, 60.
213a. *H. C. F. Su and K. C. Tsou*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 1187.
213б. *A. Hassner and M. J. Haddadin*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 224.
214a. *C. S. Marvel and G. S. Hieirs*, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1952, 327.
214б. *F. D. Popp*, Adv. Heterocyclic Chem., 1975, **18**, 1.
215. *B. Gabetta*, Fitoterapia, 1973, 44, 3.
216. «The Alkaloids», ed. R. H. F. Manske, Academic Press, New York, 1960, onwards, vols. I—XVI.
217. «The Alkaloids», ed. J. E. Saxton (Specialist Periodical Reports), The Chemical Society, London, 1971 onwards, vols. 1—7.
218. *J. P. Kutney*, in «MPT International Review of Science», Organic Chemistry Series I, Butterworth, London, 1973, vol. 9, p. 27.
219. См. сс. 216, 1971, vol. XIII, chapter 6.
220. *A. Hofmann, R. Heim, A. Brack, H. Kobel, A. Frey, H. Ott, T. Petrzilka, and F. Troxler*, Helv. Chim. Acta., 1959, **42**, 1557.
221. (а) См. сс. 216, vol. II, chapter 13; (б) ibid., vol. VII, chapter 10; (в) ibid., vol. VIII, chapter 2; (г) ibid., vol. X, chapter 5; (д) ibid., vol. XIII, chapter 4.



222a. *G. R. Newkome and N. S. Bhacca*, Chem. Comm., 1969, 385.
222б. *R. K. Hill and G. R. Newkome*, Tetrahedron, 1969, **25**, 1249.
222в. *R. B. Longmore and B. Robinson*, Chem. and Ind. (London), 1969, 622.
223a. *C. Hootele*, Tetrahedron Letters, 1969, 2713.
223б. *B. Robinson and D. Moorcroft*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 2077.
224a. См. сс. 216, vol. VIII, chapter 3.
224б. *G. W. A. Slywka and R. A. Locock*, Tetrahedron Letters, 1969, 4635.
225a. См. сс. 216, vol. VIII, chapter 4.
225б. *S. R. Johns, J. A. Lamberton, and A. A. Soumis*, Austral. J. Chem., 1969, **22**, 801.
225в. *J. A. Jeffreys*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 1091.
226a. Ref. 216, 1965, vol. VIII, chapter 21.
226б. *D. Gröger*, Fortschr. Chem. Forsch., 1966, **6**, 159;
226в. *S. Augurell and J.-E. Lindren*, Tetrahedron Letters, 1968, 5127.
227. *C. W. Holzapfel, R. D. Hutchinson, and D. C. Wilkins*, Tetrahedron, 1970, **26**, 5239.
228a. *A. J. Birch and J. J. Wright*, Tetrahedron, 1970, **26**, 2329.
228б. *R. Ritchie and J. E. Saxton*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 611.
228в. *P. S. Steyn*, Tetrahedron Letters, 1971, 3331.
229. *M. Barbetta, G. Casnati, A. Pochini, and A. Selva*, Tetrahedron Letters, 1969, 4457.
230. См. сс. 216, vol. I, chapter 7; vol. II, chapters, 13, 15; vol. III, chapter 16; vol. VII, chapter 10; vol. VIII, chapters 5—15, 17—20, 22; vol. X, chapter 11; vol. XI, chapters 1—9; vol. XII, chapter 3; vol. XIV, chapters 2—5.
231. *J. Le Men and W. I. Taylor*, Experientia, 1965, **21**, 508.
232. *См. сс. 216,* vol. VIII, chapter 13; vol. XIV, chapter 3.
233a. *R. T. Brown, C. L. Chapple, and G. K. Lee*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 1007.
233б. *R. T. Brown and A. A. Charalambides*, Phytochemistry, 1975, 2527.
233в. *R. T. Brown and D. M. Duckworth*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 530.
233г. *E. E. van Tamelen and C. Dorschel*, ibid., 529.
234a. *E. Wenkert, C.-J. Chang, A. O. Clouse, and D. W. Cochran*, Chem. Comm., 1970, 961.
234б. *A. Ahond, M.-M. Janot, N. Langlois, G. Lukais, P. Potier, P. Rascanaivo, M. Sangaré, N. Neuss, M. Plat, J. Le Men, E. W. Hagaman, and E. Wenkert*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 633.
235. См. сс. 216, vol. VIII, chapters 11, 14; vol. XI, chapter 4.
236. *K. Blaha, Z. Kobikova, and J. Trojanek*, Tetrahedron Letters, 1972, 2763.
237. См. сс. 216, vol. VIII, chapter 9; vol. XI, chapter 9.
238a. *P. Potier, N. Langlois, Y. Langlois, and F. Guéritte*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 670.
238б. *J. P. Kutney*, Heterocycles, 1975, **3**, 205.
239. *A. A. Gorman, M. Hesse, H. Schmid, P. G. Waser, and W. H. Hopf*, in «The Alkaloids», ed. J. E. Saxton (Specialist Periodical Reports), The Chemical Society, London, 1971, vol. 1, p. 200.
240. Для обзора по химии карбазола см.: *W. Freudenberg*, in «Heterocyclic Compounds», ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1952, vol. 3, p. 291; *N. Campbell and B. M. Barclay*, Chem. Rev., 1947, 40, 359.
241. *R. Bonnett and R. F. C. Brown*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 393; *I. E. Bornstein, D. E. Remy, and J. E. Shields*, ibid., 1972, 1149; *R. Bonnett, R. F. C. Brown, and R. G. Smith*, J. C. S. Perkin I, 1973, 1432.
242. *E. Chacko, I. Bornstein, and D. J. Sardella*, Tetrahedron Letters, 1977, 1095.
243. *M. H. Palmer and S. M. F. Kennedy*, J. C. S. Perkin II, 1976, 81; *W. Rettig and J. Wirz*, Helv. Chim. Acta, 1976, **59**, 1054.
244. *J. D. White and M. E. Mann*, Adv. Heterocyclic Chem., 1969, **10**, 113.
245. *G. M. Priestley and R. N. Warrener*, Tetrahedron Letters, 1972, 4295.
246. *G. Wittig, H. Tenhaeff, W. Schoeh, and G. Koenig*, Annalen, 1951, **572**, 1.
247. *R. Kreher and J. Seubert*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1966, **5**, 967.
248. *J. C. Emmett, D. F. Veber, and W. Lwowski*, J. C. S. Chem. Comm., 1965, 272.
249. *R. Kreher and J. Seubert*, Tetrahedron Letters, 1966, 3015.
250. *J. C. Emmett and W. Lwowski*, Tetrahedron, 1966, **22**, 1011.

251. *H. Fletcher*, Tetrahedron, 1966, **22**, 2481.
252. *C. O. Bender and R. Bonett*, J. C. S. Chem. Comm., 1966, 198.
253. *W. Theilacker, H. J. Blum, W. Heitmann, H. Kalenda, and H. J. Meyer*, Angew. Chem., 1964, **673**, 96.
254. *I. Ahmed, G. W. H. Cheeseman, B. Jaques, and R. G. Wallace*, Tetrahedron, 1977, **33**, 2255; *B. Jaques and R. G. Wallace*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 397.
255. *J. R. Benson and P. E. Hare*, Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1975, **72**, 619.
256. *S. S. Simons and D. F. Johnson*, J. S. C. Chem. Comm., 1977, 374.
257. *V. Boekelheide and W. Feely*, J. Org. Chem., 1957, **22**, 589.
258. *D. R. Bragg and D. G. Wibberley*, J. Chem. Soc., 1963, 3277.
259. *J. Frohlich and F. Kröhnke*, Chem. Ber., 1971, **104**, 1629, 1645.
260. *J. W. Lown and K. Matsumoto*, Canad. J. Chem., 1971, **49**, 1165.
261. *W. Kiel and F. Kröhnke*, Chem. Ber., 1972, **105**, 3709.
262. *R. J. Windgassen, W. H. Saunders, and V. Boekelheide*, J. Amer Chem. Soc., 1959, **81**, 1459; *V. Boekelheide, F. Gerson, E. Heibronner, and D. Mueche*, Helv. Chim. Acta, 1963, **46**, 1951.


## 17.5. ПУРИНЫ И ИХ АНАЛОГИ


*Е. Лунт (May and Baker Ltd., Dagenham)*

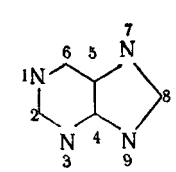

### 17.5.1. НАХОЖДЕНИЕ В ПРИРОДЕ И ЗНАЧЕНИЕ ПУРИНОВ

Химия циклической системы пурина, или имидазо[4,5-*d*]пиримидина (**1**), является одной из наиболее широко изученных областей. Исторически сложившаяся [**1**] необычная нумерация этой системы сохранилась и является общеупотребительной. Интерес к пуринам связан с тем, что строительные блоки человеческого и животного организма — нуклеиновые кислоты построены с участием оснований аденина (**2**, R = H) и гуанина (3, R = H) в форме их 9-фосфорилированных углеводных производных — нуклеотидов (см. гл. 22.2), а их метаболиты, например мочевая кислота (**4**), находятся в моче и желчном камне. Сам гуанин находится в гуано — экскрементах морских птиц, используемых как удобрения, в то время как алкалоиды теобромин, теофиллин и кофеин являются производными *N*-метилоксопурина. Важным соединением является также кофермент **NAD**, никотинамидадениндинуклеотид (см. гл. 22.2).

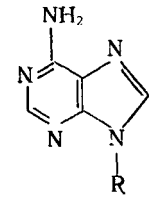
Позднее были обнаружены новые природные пурины, например антибиотики пуромицин (**5**) и ангустмицин С (**6**), обладающий антихолестеринемической активностью эритаденин (**7**) (из гриба *Lentinus edodes*), токсин морских устриц — сакситоксин (**8**) и родственные ему соединения, а также производные конденсированного имидазопурина Yt-основания и виозин (**9а, б**), выделенные из антикодоновых фракций бактериальной транспортной РНК.

Недавно показано, что многие пурины обладают разнообразной активностью, в первую очередь противоопухолевой и антилейкемической (6-меркаптопурины), а также иммунодепрессантной [особенно азатиоприн (**10**)], гипохолестеринемической (аналоги эритаденина), антивирусной [видарабин (**11**)], антиаллергической и бронхорасширяющей (включая ингибиторы фосфодиэстеразы).

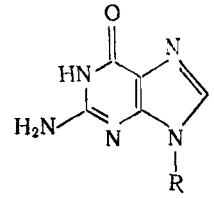




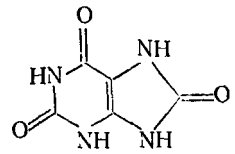
(1)



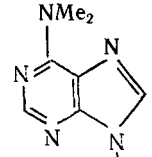
(2)



(3)

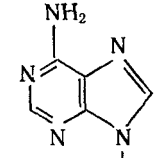


(4)



β-*D*-рибофуранозил

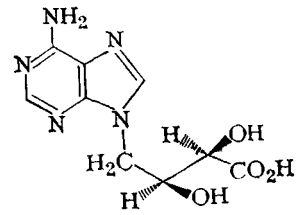
(5)



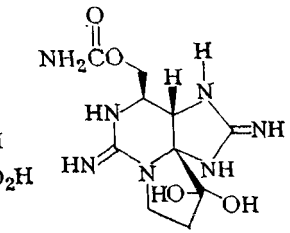
β-*D*-псикофуранозил

(6)

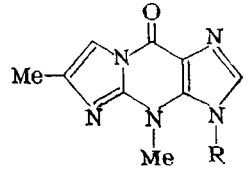
Среди них имеются кардиостимуляторы, вещества с сосудорасширяющим действием, диуретической и гипотензивной активностью, ингибиторы ксантиноксидазы (используются при лечении подагры) и цитокинины (аналоги природных регуляторов роста растений)



(7)

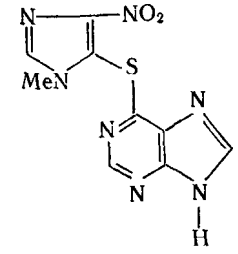


(8)

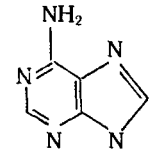


а (R=H)
б (R=β-*D*-рибофуранозил)

(9)



(10)



β-*D*-арабофуранозил

(11)

Исчерпывающие обзорные статьи, посвященные пуриновой системе, довольно редки. Лучшим с точки зрения общей органической химии является обзор Листера [**2**], физикохимические и спектральные данные, а также аналитические методы следует

искать в книге под редакцией Зорбаха и Типсона [3]. В других обзорах рассматриваются электронные аспекты таутомерии пуринов [4], синтез пуринов из мочевой кислоты [5], нуклеофильное и электрофильное замещение [6]. Многие аспекты физической органической химии обсуждены в материалах симпозиума [7]. Обзоры, посвященные нуклеозидам, указаны в гл. 22.2.

### 17.5.2. АДЕНИН И ГУАНИН

Аденин входит в состав всего живого. Это бесцветное кристаллическое вещество с т. пл. 352—354 °С, растворимое в холодной воде (40 частей) и в спирте, но плохо растворимое во многих других органических растворителях. Аденин устойчив к действию горячей щелочи и кипящей разбавленной HCl. Однако при 150 °С он расщепляется 6 н. HCl с образованием амида 4-аминоимидазолкарбоновой-5 кислоты, а при более высоких температурах с HCl, с горячей концентрированной серной кислотой или в условиях окисления с кислым раствором бихромата калия или с перманганатом калия имеет место полный распад. Аденин не изменяется в условиях гидрирования, но восстанавливается на капельном ртутном электроде в кислой среде. Будучи амфолитом (табл. 17.5.1) аденин образует соли с кислотами и основаниями. Его пикрат (т. пл. 296 °С) удобен для идентификации и гравиметрического анализа. С одновалентными катионами металлов образуются простые соли, а с катионами большей валентности — многочисленные комплексные соли, в частности включающие ионы меди, кобальта и никеля (см. разд. 17.5.4). Спектральные характеристики аденина приведены в табл. 17.5.1).

Гуанин также вездесущ в природе. Он также является бесцветным кристаллическим веществом, не плавится до 350 °С. Кристаллы гуанина настолько красивы, что он мог бы использоваться в качестве искусственного жемчуга. Он не растворим в

*Таблица 17.5.1. Спектроскопические и другие*

| | pKa [а] | | УФ-Спектры, $\lambda_{макс}$ | |
|---|---|---|---|---|
| | основание | кислота | нейтральная форма | анион |
| Пурин | 2,39 | 9,93 | 188, 263 | 219, 271 |
| Аденин | 4,25 | 9,83 | 260 | 267 |
| Гуанин | 3,0 | 9,32; 12,6 | 245, 274 | 243, 273 |
| Изогуанин | 4,5 | 9,0 | 240, 286 | 235, 284 |
| Гипоксантин | 1,98 | 8,94; 12,1 | 249 | 258 |
| Ксантин | — | 7,7; 11,94 | 225, 266 | 241, 276 |
| Мочевая кислота | — | 5,4; 10,6 | 284 | 292 |

[а] Из таблиц в [3]; [б] См. [3, p. 313].



воде, спирте и большинстве органических растворителей, но легко растворим в кислотах и основаниях. Он устойчив в кипящей разбавленной щелочи, но разлагается при нагревании с кислотами. В горячей разбавленной кислоте он превращается в ксантин, но с повышением концентрации кислот и температуры сначала образуется производное имидазола (см. выше для аденина), а затем происходит полный распад. Окислительный распад протекает достаточно легко, даже при выдерживании растворов на свету в присутствии сенсибилизаторов. Он устойчив к химическому, каталитическому и полярографическому восстановлению, но восстанавливается электрохимически на свинцовом электроде до 1,6-дигидропроизводного. Как и в случае аденина, легко образуются простые и комплексные соли, но гуанин является значительно более слабым основанием (см. табл. 17.5.1) и его соли с минеральными кислотами легко гидролизуются. Для характеристики гуанина удобен пикрат с т. пл. 190 °С. Другие физические и спектральные данные приведены в табл. 17.5.1. Более подробная информация имеется в кратком обзоре, посвященном гуанину [8].

### 17.5.3. НОМЕНКЛАТУРА ПУРИНОВ

Используемая в литературе номенклатура пуринов представляет весьма путаную картину, причем особенно смущает множество названий, либо построенных на основе самого пурина, приведенных выше алкалоидов и ксантина, мочевой кислоты, аденина и гуанина, либо выведенных согласно систематической номенклатуре с использованием циклической системы имидазопиримидина. Последние не используются в данном обзоре, поскольку это привело бы к трудностям при нумерации. Из соображений удобства и ясности изложения ниже используются или названия, в основе которых лежит пуриновая система (согласно современному методу Британского химического общества), или названия,

*физические свойства некоторых важных пуринов*

| (нм) [а] | $^1$H ЯМР (δ) | | | Растворитель |
|---|---|---|---|---|
| катион | H при C-2 | H при C-6 | H при C-8 | |
| 201, 260 | 9,03 | 9,23 | 8,73 | [$^2H_6$] ДМСО [б] |
| 262 | 8,11 | — | 8,14 | [$^2H_6$] ДМСО [7а] |
| 248, 270 | — | — | 7,68 | $D_2O$/NaOD [7б] |
| 230, 281 | — | — | — | — |
| 248 | 8,12 | — | 7,97 | [$^2H_6$] ДМСО [7г] |
| | 7,87 | | 8,08 | $D_2O$/NaOD [7б] |
| — | — | — | 7,85 | 9 : 1 [$^2H_6$] ДМСО/$D_2O$ [7в] |
| — | — | — | — | — |

базирующиеся на номенклатуре ксантина, теобромина, аденина, гуанина, мочевой кислоты и т. д. Структуры изображены в ароматической форме за исключением оксо- и тиопроизводных, для которых предпочтение отдается оксо- и тиоксотаутомерам с водородом, произвольно присоединенным к N-1, N-3, N-7 или N-9, кроме тех случаев, когда обсуждаются результаты изучения строения таутомеров.

### 17.5.4. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПУРИНОВ

Пурин и его алкил- и арилзамещенные являются весьма устойчивыми твердыми кристаллическими веществами со сравнительно невысокими температурами плавления и растворимостью от умеренной до высокой. Природные пурины, содержащие амино- и (или) оксогруппы (аденин, гуанин и т. д.), представляют собой кристаллические вещества с высокой температурой плавления и относительно нерастворимы, что затруднило их физико-химические исследования. Гуанин образует такие красивые кристаллы, что его применяли в композициях искусственного жемчуга (см. выше). Физические свойства и спектральные данные для некоторых важных пуринов приведены в табл. 17.5.1.

#### 17.5.4.1. Расчеты по методу молекулярных орбиталей

В связи с важностью пуринов в химии нуклеиновых кислот были проведены многочисленные и разнообразные расчеты реакционной способности, таутомерии, спектральных характеристик, энергий ионизации и комплексообразования и т. д. с использованием широкого набора теоретических химических методов. Ранние попытки (с использованием простого метода Хюккеля, теории граничных орбиталей, плотностей заряда и энергий локализации) в значительной степени противоречили друг другу и экспериментальным данным, но в последние годы были проведены более совершенные расчеты с использованием метода МО ССП Паризера-Парра-Попла [9], MINDO [10], а также расширенного метода Хюккеля, методов CNDO/2, SCF/CI и MCNDO.

Значительно лучшее согласие расчетных и экспериментальных данных было получено для таутомерных равновесий [4, 11], а также направлений протонирования, дипольных моментов [7, 9], УФ-спектров [12] и эмиссионных спектров (флуоресценции и фосфоресценции).

Главная сложность заключается в предсказании, в каком состоянии молекула пурина вступает в реакцию. Это, конечно, особенно сложно для очень важного вопроса об образовании водородной связи, имеющего решающее значение для структуры нуклеиновых кислот, и поэтому многие расчеты были посвящены взаимодействиям пар природных оснований, аденин-тимин и гуанин-цитозин, в разных физических состояниях, как в изолированном виде, так и *in situ* в конфигурации двойной спирали по Уотсону-Крику [13]. Изучались также пары неприродных оснований, которые могут участвовать в мутагенных и онкогенных процессах или в передаче информации. Один из расчетов как будто бы показал, что пары оснований будут наиболее устойчивыми в «полупротонированной» форме [14], но полная картина еще далеко не ясна. В работе [15] сравниваются разные методы расчета гуанинов и аденинов. Имеется также краткий обзор [7].

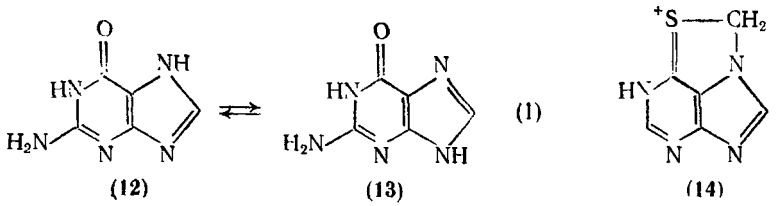


#### 17.5.4.2. Таутомерия

Определение таутомерных форм, в которых существуют молекулы разнообразных важных пуринов, является другой областью, для которой имеются обширные экспериментальные и теоретические данные.

Сложность заключается в том, что в разнообразных методах, которые использовались для получения экспериментальных оценок, физическое состояние пурина различно, что привело к отсутствию согласия относительно истинной структуры главного таутомера для некоторых молекул.

Например, кристаллические силы могут неблагоприятно влиять на рентгеноструктурные определения в твердом состоянии; с другой стороны, в растворах такие основные методы, используемые для определения величины $pK_a$, как УФ-спектроскопия, потенциометрическое титрование, а также ЯМР-спектроскопия, оперируют в разных областях концентрации. Существует также проблема возможных решающих различий основного и возбужденного состояний. По-видимому, имеется общее согласие относительно главных таутомеров аденина (**2**; R = H) и гуанина (**12**, **13**) {схема (1)}, а также по поводу того основного принципа, что аминогруппы в пуринах существуют в $NH_2$-форме, тиоксогруппы (за возможными небольшими исключениями) и оксогруппы — в C=O (амидной) форме, а имидазольный протон для большинства пуринов находится у N-9, хотя в самом пурине изучение дипольных моментов указывает на то, что более предпочтительно его расположение при N-7. По этим вопросам имеются обзоры [4, 7], а также раздел в книге по таутомерии гетероциклов [458, pp. 502 et seg.].



### 17.5.4.3. Протонирование и ионизация

Константы ионизации пуринов определены как титриметрическим методом, так и с помощью УФ-спектроскопии [3, 7]. Некоторые примеры приведены в табл. 17.5.1.

### 17.5.4.4. ИК-, УФ- и ЯМР-спектры

ИК-Спектры сравнительно мало используются для идентификации пуринов, но имеют большое значение при исследовании водородных связей [2, 3, 7].

УФ-Спектры широко используются для определения величин $pK_a$, исследования таутомерии, а также с целью идентификации и определения чистоты индивидуальных пуринов [3, 16].

В последние годы много интересной информации, касающейся особенно области таутомерии и водородной связи, а также установления строения нуклеозидов, в частности аномерной природы гликозидных связей, дают подробные исследования ЯМР, проводимые в особенности Бергманом и сотр. (см. гл. 22.2) [3, 7].

### 17.5.4.5. Масс-спектры

Масс-спектральные исследования [3], часто в комбинации с разделением полностью триметилсилилированных пуринов методом ГЖХ выявили направления фрагментации, характерные для молекул азотистых гетероциклов, т. е. потерю HCN, MeCN и в случае оксопроизводных — фрагментов CO. Наблюдаемый для некоторых 7-метил-6-тиозамещенных необычный ион $(M-1)^+$ относят к структурам (**14**), имеющим дополнительный пятичленный цикл, возникший за счет образования связи между серой и соседней метильной группой [17].

### 17.5.4.6. Дипольные моменты и рентгеноструктурный анализ

Использование измерений дипольных моментов существенно ограничено нерастворимостью многих пуринов в подходящих растворителях. Однако эти данные уже позволили получить некоторую ценную информацию о строении таутомеров и по мере развития техники значение метода может возрасти.

Рентгеноструктурный анализ широко используется для установления строения разнообразных природных соединений, при исследовании водородных связей и протонирования, а также для изучения строения комплексов, образуемых пуринами между собой и с органическими соединениями самых различных типов. В число последних входят другие пурины и пиримидины (тимин, цитозин, урацилы, барбитуровые кислоты и т. д.), многие ароматические молекулы, аминокислоты (особенно ароматические), прочие органические кислоты и амиды, индолы, *N*-оксиды ряда



хинолина, хиноны, насыщенные и ненасыщенные лактоны, ε-капролактам и другие циклические амиды, парабановая и оксалуровая кислоты, нитраты сахаров, стероиды, рибофлавин, никотинамиды, такие лекарственные вещества, как хлорпромазин и родственные соединения. Из числа металлов, образующих комплексы с пуринами, особенно следует отметить $Cu^{2+}$ и $Ni^{2+}$ и наряду с ними $Mn^{2+}$, $Zn^{2+}$, $Co^{2+}$, $Co^{3+}$, $Ca^{2+}$, $Mg^{2+}$, $Be^{2+}$, $Fe^{3+}$, $Cr^{3+}$, $Al^{3+}$, $Sb^{5+}$, $Pb^{2+}$, $Cd^{2+}$, $Hg^{2+}$, Ag(I), Tl(I), Cu(I), Pt(II) и Pd(II), а также Ru, Au, Bi, Rh, W, Mo, Re, Ir, Eu, Th, U и другие.

### 17.5.4.7. Разделение и анализ пуринов

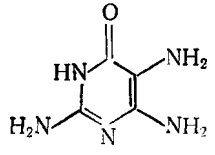
Среди методов, используемых для аналитического и препаративного разделения пуринов, следует отметить бумажную, колоночную (иногда на субстратах, пропитанных солями меди и серебра), газожидкостную, ионообменную, тонкослойную и высокоэффективную жидкостную хроматографию, а также электрофорез на бумаге и гель-фильтрацию на сефадексе G-10.

## 17.5.5. СИНТЕЗЫ ПУРИНОВ ЧЕРЕЗ ПИРИМИДИНЫ

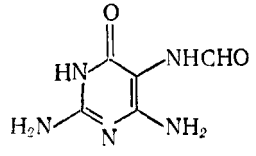
### 17.5.5.1. Синтезы, основанные на введении C-8 или использующие в качестве исходных веществ 5-ациламинопиримидины

#### *(1) 8-Незамещенные пурины*

К этому типу относится наиболее широко используемый синтез пуринов — синтез Траубе [18], который впервые осуществил циклизацию триаминозамещенного ряда пиримидина (**15**) под действием муравьиной кислоты, приводящую к гуанину (**3**, R = H). Реакция протекает через 5-ациламидозамещенное (**16**), которое часто выделяют и циклизуют на второй стадии синтеза, например действием водной щелочи.



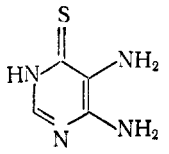

(**15**)



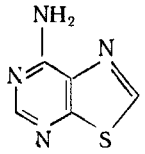

(**16**)

Возможные трудности обычно связаны с замещением подвижных атомов галогена или алкоксигрупп или с потерей остатков сахаров при попытках получения нуклеозидов; наконец, в случае тиопиримидинов (**17**) может наблюдаться альтернативное направление циклизации с образованием тиазолопиримидинов (**18**) [19].

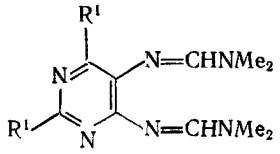
Низкая температура и высокие значения pH способствуют образованию тиопуринов. Рассматриваемое затруднение можно обойти, если использовать модификацию синтеза, заключающуюся в прямой циклизации 5-формиламино-4-аминопиримидина под действием $P_2S_5$ в пиридине, которая благоприятствует образованию 6-тиопурина с высоким выходом [20] и получила широкое применение. Для получения производных пурина со свободным положением 8 вместо муравьиной кислоты используются и многие другие реагенты, например смеси муравьиной кислоты с формиатом натрия или уксусным ангидридом, дитиомуравьиная кислота (реакция в этом случае идет через соответствующее 5-тиоформильное производное), которая особенно важна для синтеза гликозильных производных (см. гл. 22.2) благодаря более мягким условиям циклизации. Применяются также этилортоформиат, диэтоксиметилацетат, формамид, диметилформамид с оксихлоридом фосфора (реагент Вильсмейера-Хаака) и формамидин. Однако во многих случаях муравьиная кислота остается предпочтительным реагентом, что можно иллюстрировать недавним синтезом гипоксантина из тиомочевины с суммарным выходом 60 %, причем сера удаляется на стадии циклизации после ее окисления до группы $SO_2H$ [21].



(17)



(18)



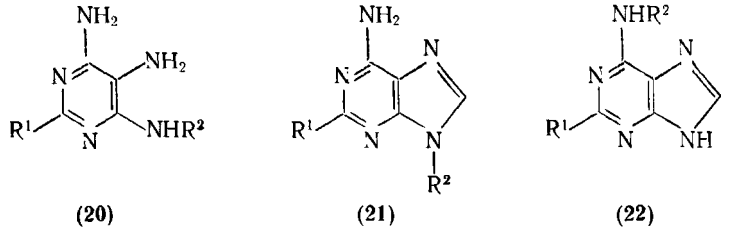
(19)

Ортомуравьиный эфир обычно используют с кислотным катализатором, например с HCl или уксусным ангидридом; при этом часто циклизация идет в одну стадию без выделения промежуточного продукта. Диэтоксиметилацетат, образующийся при взаимодействии указанных выше реагентов, также находит применение, например в синтезе аналогов эритаденина. Формамид, который первоначально был предложен как растворитель в циклизации действием муравьиной кислоты, позднее использовался как самостоятельный циклизующий агент, позволяющий проводить реакцию в одну стадию с высоким выходом, особенно в присутствии таких катализаторов, как HCl, $H_2SO_4$ и (в промышленности) пиримидинсульфамовая кислота, однако он не может быть использован для галоген- или гликозилзамещенных пиримидинов.

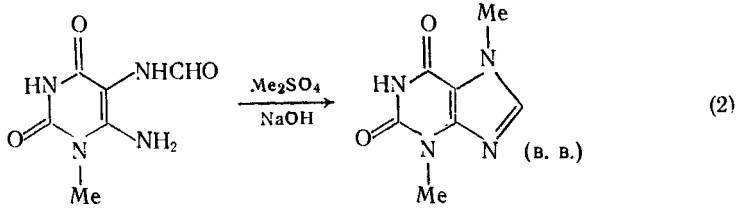
Модифицированная методика, использующая реагент Вильсмейера-Хаака и включающая циклизацию промежуточного азометина (**19**) при низких температурах *in situ* [22], имеет то преимущество, что позволяет превращать галогенпиримидины в галогенпурины. Хорошие результаты получены также с амино- и гидроксипуринами. Для генерации одноуглеродного фрагмента использован также *сим*-триазин, являющийся источником формамидина *in situ*.



В общем, для всех рассмотренных типов циклизации при использовании 4,5,6-триаминопиримидина с алкилированной аминогруппой в положении 4 или 6, например (**20**), циклизация всегда направляется так, что преимущественно (>75 %) образуется 9-замещенное производное аденина (**21**), а не 6-замещенный аминопурин (**22**). Это отражает более высокую основность алкилированного азота. Незамещенные 5-ациламинопиримидины могут алкилироваться по атому азота в положении 5 *in situ* в щелочном растворе, а затем циклизоваться с образованием 7-замещенного пурина, как, например, в случае превращения (**23**) в (**24**) {схема (2)} [23]. С другими полиалкиламинопиримидинами циклизация может идти очень легко, например 5-формамидо-4,6-бис(метиламино) пиримидин (**25**) быстро превращается в пуриниевую соль (**26**) {схема (3)} [24].

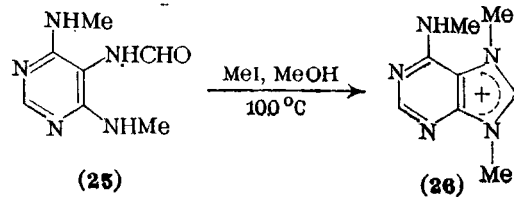


(20) (21) (22)



(2)

(23) (24)



(3)

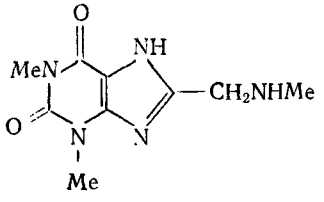
(25) (26)

*(2) 8-Алкил- и 8-арилпурины*

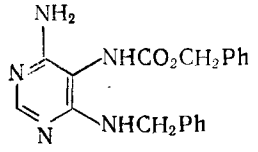
Использование гомологов муравьиной кислоты и их производных в общем случае позволяет получать 8-алкил- или 8-арилзамещенные пурины. Хотя для синтеза метилзамещенных часто предварительно получают 5-аминопиримидин, который затем подвергают

циклизации, для приготовления 8-метилпуринов, особенно имеющих алкильную группу в положении 9, широко используется уксусный ангидрид. В случае оксопиримидинов рассматриваемая реакция обычно останавливается на стадии образования соответствующих ацетамидов. Для тио- и галогенпиримидинов могут наблюдаться побочные реакции. Высшие кислоты (вплоть до пропионовой) и соответствующие ангидриды дают при нагревании ациламинопиримидины, которые могут циклизоваться одним из обычных способов. Трифторуксусная кислота, а лучше трифторуксусный ангидрид, дают возможность получить прямо 8-трифторметилзамещенные пурины. Среди других использованных кислот, для которых требуется последующая циклизация, разнообразные замещенные уксусные кислоты, например фенил- и феноксиуксусная, гликолевая кислота, миндальная кислота, кротоновая и коричная кислоты, изатоевый ангидрид. Заслуживает упоминания применение бензойных кислот в комбинации с полифосфорной кислотой [25] или оксихлоридом фосфора [26] в качестве циклизующего агента.

Использование дикарбоновых кислот, как правило, приводит к 8,8′-биспуринам, однако щавелевая кислота при умеренных температурах дает оксалиламинозамещенное, циклизующееся при действии щелочи с образованием пуринкарбоновой-8 кислоты [27]. Повышение температуры приводит к оксоптеридинам, образующимся по реакции Изаи [28]. Глицин и его производные дают 8-аминометильные производные, например (27). Недавно получили применение также ацетимидаты [29].




(27)




(28)

Альтернативный путь заключается в получении 5-ациламинозамещенного действием хлорангидрида (особенно в случае ароилхлоридов), ангидрида или лактона (включая лактоны сахаров) с последующей циклизацией в пурин действием щелочи, а для 8-арилпуринов — плавлением натриевой соли с использованием полифосфорной кислоты или свежеперегнанных фосфорилгалогенидов, причем при действии последних одновременно происходит замена кислорода в имеющихся оксогруппах на атомы галогена.

Использование для получения 8-замещенных пуринов альдегидов вместе с окислителями (трихлоридом железа, нитробензолом, воздухом в присутствии палладиевого катализатора) не приводит к хорошим результатам, поскольку наблюдается одновременное



алкилирование, особенно в случае формальдегида. Однако применение вместо альдегидов соответствующих бисульфитных соединений является более перспективным [31]. Глиоксаль вместо ожидаемых птеридинов дает 8,8′-бис-7,8-дигидропурины [32].

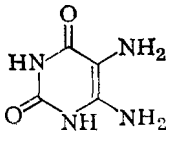
Ацетилацетон в уксусной кислоте дает 8-метилпурин с потерей ацетона; дибензоилметан дает 8-фенилзамещенное [33].

Применение реакции амидинов с диаминопиримидинами существенно ограничено использованием ацетамидина или бензамидина (а также гетероциклических амидинов) для получения 8-метил- и 8-фенил- (гетарил) пуринов соответственно [34]. Гидрохлориды амидинов обычно сплавляют с пиримидином и безводным ацетатом натрия. С использованием этих методов успешно получены алкил-, арил-, амино-, оксо- и тиопурины.

### *(3) 8-Оксо- и 8-тиопурины*

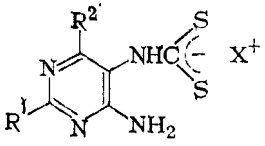
Циклизация диаминопиримидинов в 8-оксопурины (производные мочевой кислоты) была впервые осуществлена с помощью этилхлорформиата, однако этот способ в настоящее время в значительной мере вытеснен одностадийными методиками — сплавлением с мочевиной или действием фосгена в щелочном растворе; впрочем, недавно получил применение бензилхлорформиат, особенно для получения 9-алкилзамещенных, причем промежуточный уретан, например (28), циклизуется при плавлении.

Метод сплавления с мочевиной успешно применен для множества пиримидинов (алкил-, арил-, тио-, алкилтио-, амино- и даже некоторых галогензамещенных) и приводит к соответствующим 8-оксопуринам. Поскольку при использовании *N,N*-диметилмочевины получаются только 8-оксопурины со свободными положениями 7 и 9, механизм реакции должен включать потерю обоих атомов азота мочевины в виде аммиака. Подтверждение этого получено с использованием $^{15}N$-меченных реагентов [34]. Реакцию с фосгеном проводят в щелочном растворе, причем в благоприятных случаях одностадийная реакция идет уже при комнатной температуре. 4,5-Диаминоурацил (29) как таковой в этих условиях не дает мочевой кислоты, однако такое превращение происходит при действии на его триметилсилильное производное (30) триэтиламина и фосгена в толуоле [36].




(29)

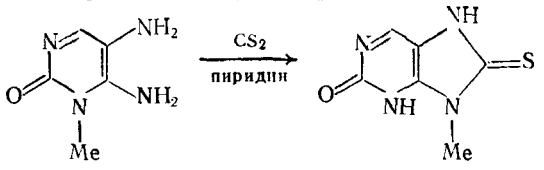
(30)




(31)

Тиофосген имел очень ограниченное применение для получения соответствующих 8-тиоксоаналогов, которые обычно готовят

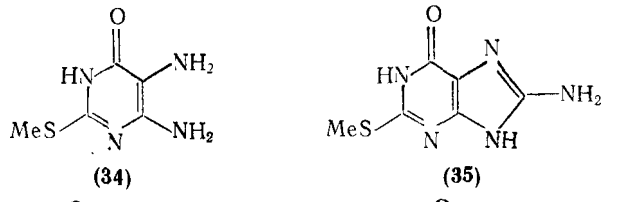
с использованием дисульфида углерода в пиридине или в этанольном растворе гидроксида натрия. Реакция, по-видимому, протекает через дитиокарбаматы типа (31). В качестве растворителя оказался полезным и диметилформамид. Условия обычно мягкие и позволяют легко получать даже гликозилпурины. Здесь снова мы встречаемся с затруднениями, возникающими при использовании галоген- или алкилтиопиримидинов, когда первоначально происходит обмен этих заместителей на тиогруппы, а последующая циклизация приводит к тиазолопиримидинам. Осложнения могут быть связаны и с протеканием перегруппировки Димрота, например диаминопиримидин (32) при действии $CS_2$ в пиридине превращается в 9-метилзамещенное (33), а не в ожидаемый его 3-изомер {схема (4)} [37].

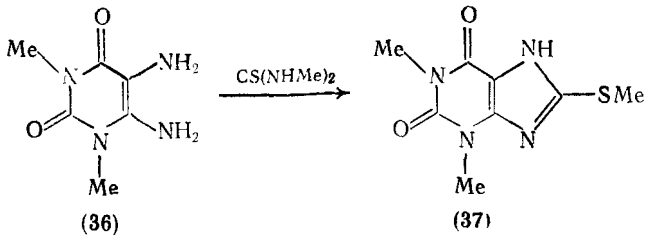



(4)

(32) (33)

Реакции, подобные рассмотренным выше для мочевины, возможны и для тиомочевины, но требуют более жестких условий, что увеличивает опасность побочных реакций. Предполагается, что реакции с тиомочевиной включают ее перегруппировку в тиоцианат гуанидина; это в некоторых случаях приводит к 8-аминопуринам, например из пиримидина (34) получается аминопурин (35). *N,N'*-Диметилтиомочевина требует более низкой температуры, однако в таких случаях возможно *S*-метилирование вследствие миграции метила, примером чего может служить образование соединения (37) из (36) {схема (5)} [38].



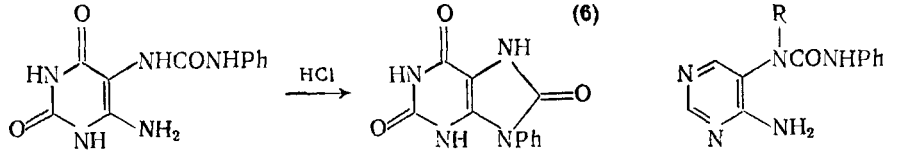




(5)

Цианат калия как реагент неудобен, однако можно использовать алкил- и арилизоцианаты; циклизацию промежуточных



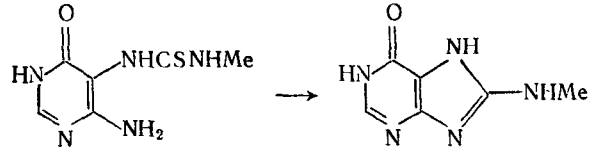
5-уреидопроизводных проводят с помощью хлороводородной кислоты. Здесь также возможны осложнения. Например, 5-замещенный уреидопиримидин (38) превращается главным образом в 9-арилпурин (39) {схема (6)}, а соединения типа (40) дают при сплавлении 7-алкил- (или арил-) 8-оксопурины.




(6)

(38) (39) (40)

Изотиоцианаты применяют шире, чем их кислородные аналоги, особенно для синтеза соединений группы теофиллина. И здесь обсуждаемая реакция может приводить к 8-тиопроизводным, которые имеют или не имеют заместителя в положении 9. Если добавлять реагенты, способные связывать серу, например оксид ртути, то происходит удаление $H_2S$ и образуются 8-алкиламинопурины, например (41), превращается в (42) {схема (7)} [39].

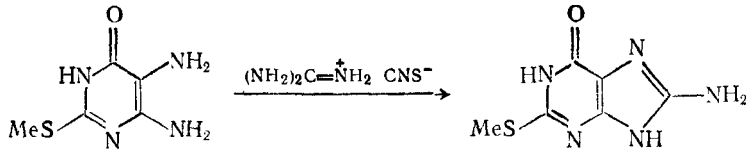



(7)

(41) (42)

### *(4) 8-Амино- и 8-алкоксипурины*

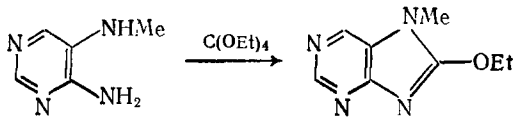
Получение 8-аминопуринов при циклизациях с участием гуанидинов оказалось недостаточно эффективным, так что имеется немного примеров таких превращений, в которых в качестве исходных соединений используются, в частности, 2-оксо- и 6-оксо-4,5-диаминодигидропиримидины; гидротиоцианат гуанидина превращает метилтиозамещенное (43) в 8-аминопурин (44) {схема (8)}. Однако во многих сходных случаях 8-аминопурины получить не удается, так что рассматриваемая реакция остается непредсказуемой.




(8)

(43) (44)

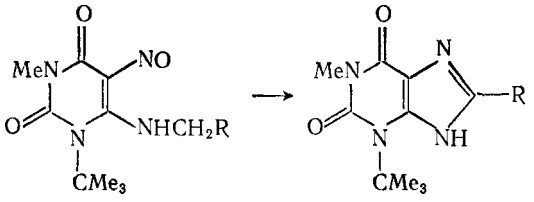
Описано также использование ортоугольного эфира для получения 8-этоксипуринов, например (46) из (45) {схема (9)} [40].



(45) (46) (9)

### 17.5.5.2. Синтезы из других 4,5-дизамещенных пиримидинов

Проводимые *in situ* восстановительные циклизации 5-нитро-, 5-нитрозо- и 5-фенилазо-4-аминопиримидинов в муравьиной кислоте по существу являются лишь модификациями рассмотренного выше синтеза Траубе. Большое внимание привлекла новая реакция, включающая циклизацию 5-нитрозопиримидинов, что особенно полезно для получения соединений группы теофиллина. С помощью этой реакции легко получаемые *in situ* с использованием пентилнитрита 5-нитрозо-4-$RCH_2$-замещенные аминоурацилы, например (47), циклизуются в горячем ксилоле или бутаноле [41], или с этанольным HCl с образованием 8-R-замещенных пуринов, например (48) {схема (10)}. Эта реакция недавно использована при установлении строения ряда изомерных несимметричных 1,3-дизамещенных урацила [42].

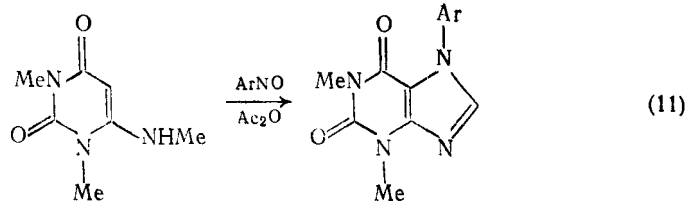


(47) (48) (10)

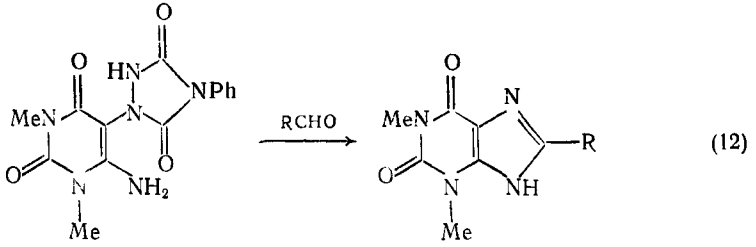
В случае 4-втор-алкиламинопиримидинов образуются неклассические 8,8-диалкилзамещенные структуры, которые перегруппировываются в 7,8-дизамещенные пурины.

Взаимодействие рассматриваемых нитрозосоединений с альдегидами как таковыми приводит к смесям 8-замещенных пуринов и их 7-оксидов, но это можно предотвратить добавлением муравьиной кислоты или ронгалита (в. в.), либо при использовании гидразона [43] или *N*,*N*-диметилгидразона альдегида [44].

Недавний синтез с высоким выходом 8-диметиламинотеофиллина включает циклизацию нитрозопиримидина действием $POCl_3$/ДМФА [45]; урацил (49) при взаимодействии с нитрозобензолами в уксусном ангидриде превращается в 7-арилтеофиллины (50) {схема (11)} [46]. 5-Фенилазоурацилы в таких условиях также дают теофиллины, но в качестве побочных продуктов получаются люмазины, в то время как производное (51) при взаимодействии с альдегидами превращается в 8-арилпурины (52) {схема (12)} [47]. Описана циклизация 6-алкиламиноурацилов с азодикарбоновым эфиром, протекающая через промежуточный (53) [48]; отметим в этой связи, что бензилидентрифенилфосфоран дает прямо 8-арилтеофиллин [49].

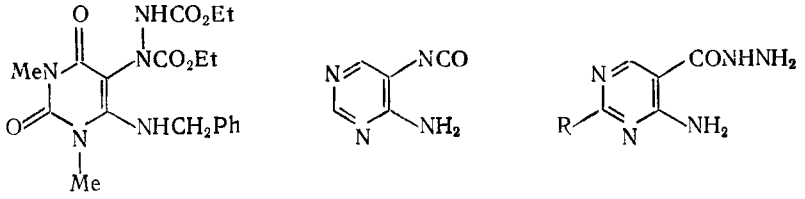


(49) (50) (11)



(51) (52) (12)

Производные 5-аминопиримидинкарбамида-4 в условиях перегруппировки Гофмана циклизуются с образованием 8-оксопуринов, вероятно через промежуточный изоцианат (54) [50]. Аналогично гидразиды (55) подвергаются реакции Курциуса, приводящей к тем же продуктам.

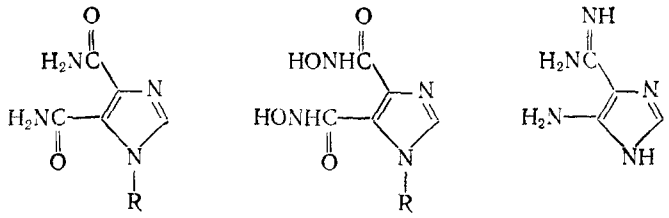


(53) (54) (55)

### 17.5.6. СИНТЕЗЫ ПУРИНОВ ЧЕРЕЗ ИМИДАЗОЛЫ

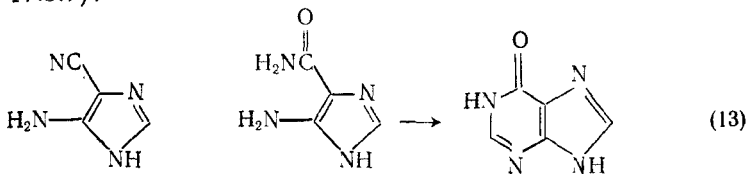
Первые синтезы пуринов через имидазолы включали гофмановское расщепление имидазолдикарбоксамидов-4,5 (56) [51] или расщепление по Лоссену соответствующих дигидроксамовых кислот (57), приводящее к 1-гидроксиксантинам. Замещенные в цикле амиды дают 9-замещенные пурины, но в случае реакции Лоссена получаются 7-замещенные [52].

Позднее был описан ряд путей получения пуринов через производные имидазола типов (58), (59) и (60), напоминающих



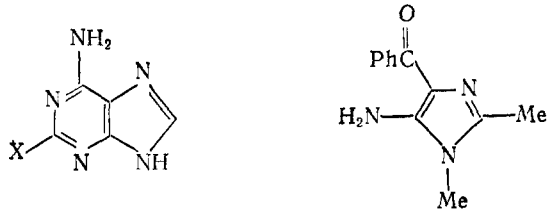
(56) (57) (58)

предполагаемые пути биологического и пребиотического синтезов (см. разд. 17.5.7).



(59) (60) (61) (13)

Для получения 6-оксопуринов широко использовался амид (**60**). Его формилирование муравьиной кислотой в уксусном ангидриде с последующим замыканием цикла в разбавленной щелочи приводит к соединению (**61**) {схема (13)}. В случае синтеза нуклеозидов, требующего особенно мягких условий, для этой цели достаточен даже $NaHCO_3$ (см. разд. 22.2.1). Таким путем были получены многие другие 7-, 8- или 9-замещенные пурины. В других условиях для синтеза не замещенных в положении 2 или 2-замещенных пуринонов-6 использовали этилат натрия в этаноле, что применяли также в одностадийном синтезе с эфирами карбоновых, ортокарбоновых кислот или диэтоксиметилацетатом. Последний был недавно использован в синтезе С-2-гликозида (**62**) [53].

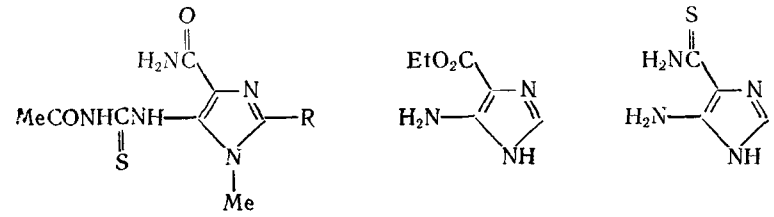


(62) X = β-*D*-рибофуранозил (63)

В других одностадийных синтезах в качестве растворителей и реагентов используют амиды, например формамид или трифторацетамид.

Введение группы C=O осуществляют водным KCNO, сплавлением с мочевиной или (с бóльшим успехом, особенно в случае лабильных интермедиатов) с помощью фосгена или его эквивалентов, например, *S*-фенилтиохлорформиата [54], причем циклизацию проводят термически или в присутствии основания. Для синтеза 8-алкилпуринов недавно применены даже уретаны, в то время как в других вариантах использовались полигалогениды, такие как хлороформ, тетрахлорид углерода, полихлорэтилены и полихлорэтаны с алкоголятами натрия [55].

Подобные циклизации 4-бензоилимидазолов, например (**63**), приводят к 6-фенилпуринам [56].

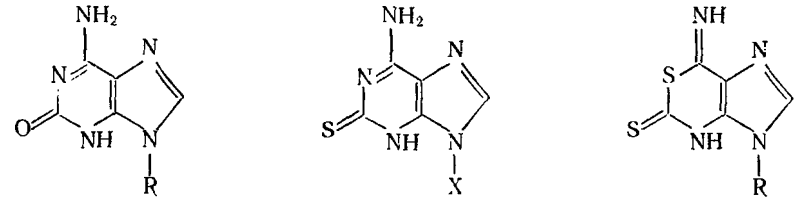


(64) (65) (66)

Группу C=S в положении 2 обычно вводят с помощью $CS_2$ в пиридине или производных тиокислот, таких как этилксантогенат калия; реже используют тиомочевину. Применение алкил- или ацилазотиоцианатов (циклизуемых в пиридине или с гидроксидом бария) также дает 2-тиопурины через тиоуреидные интермедиаты, например (**64**).

Эфир (**65**) использовали не столь широко, поскольку с большинством реагентов он требует двухстадийного синтеза (например, реакции с диэтоксиметилацетатом и последующей обработки аммиаком в метаноле), но для него описаны циклизации с использованием цианат- и тиоцианат-ионов, алкилизотиоцианатов, мочевины и формамида.

Соответствующие 6-тиопурины были получены аналогичными путями, исходя из тиоамида (**66**). К числу реагентов, которые, по-видимому, применялись для получения главным образом не замещенных в положении 2 6-тиопуринов или 2-оксо-6-тиопуринов, относятся муравьиная кислота в уксусном ангидриде (с последующей обработкой бикарбонатом натрия), формамид, этилформиат/этилат натрия или мочевина.



X = β-*D*-рибофуранозил

(67) (68) (72)

Для получения 6-аминопуринов наиболее широко используемыми имидазольными интермедиатами были амидин (**58**) и нитрил

(59). Аденин и его производные получаются при обработке упомянутого амидина муравьиной кислотой в уксусном ангидриде и далее водной щелочью, причем циклизация протекает особенно быстро. 2-Замещенные соединения образуются при использовании амидов, особенно трифторацетамида или (если заместители — низшие алкилы) триэтиловых эфиров ортокислот или альдегидов в условиях окисления [57]. Использование мочевины или фосгена в водной щелочи дает важные производные изогуанина (67), в то время как 2-тиоаденозины, например (68), получены с использованием дисульфида углерода, алкилизотиоцианатов или алкилдитиокарбонатов в ДМФА в присутствии карбоната калия.

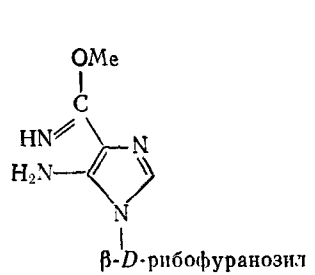
Нитрил (59) дает аналоги аденина в результате непродолжительного кипячения с раствором аммиака в метаноле его ацильного производного, полученного обработкой ортомуравьиным эфиром в уксусном ангидриде.

При использовании вместо аммиака алкиламинов получают 1-алкиладенины, действие гидразина приводит к 1-аминозамещенному. Реакция с этилортоформиатом в глицерине приводит к пурину, возможно через промежуточный иминоэфир. Попытка использования иминоэфира (69) привела к его димеризации с образованием имидазолиладенозина (70) [58]. Другие аденины, не замещенные в положении 2, получены при использовании формамида, формамидинацетата, муравьиной кислоты с формиатом аммония или диэтоксиметилацетата с аммиаком, в то время как реакции с 1-имидатными производными сахаров [например, (71)] приводили к С-8-нуклеозидам [59]. Другие 2-замещенные аденины получают из нитрилов с последующей обработкой аммиаком в метаноле; сплавление с мочевиной приводило к производным изогуанина, как в указанном выше случае с амидином. Взаимодействие с гуанидином как таковым [60] или с гуанидином в ксилоле [61] дает 2,6-диаминопурины, реакция с $CS_2$ в пиридине ведет к 6-тиопуринам. Полагают, что при этом образуются интермедиаты типа (72) [62]. Последовательное действие триэтилортоформиата и сульфида натрия также дает 6-тиопурины, вероятно через тиоамид, например (73) [53, 63].

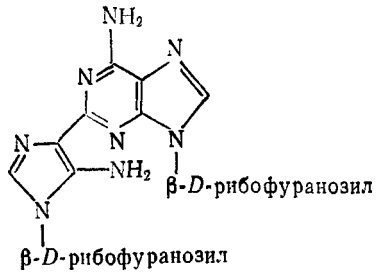
К числу других замещенных 4-амино-5-цианоимидазолов, которые были подвергнуты циклизации, относятся уретан (74) (действие муравьиной кислоты) и этоксиметиленовые производные (75) (реакция с аммиаком в метаноле) [64].

Соединения ряда имидазола, необходимые для этих циклизаций, могут быть либо построены с помощью хорошо известных синтезов имидазолов (см. гл. 17.3), либо выделены из смесей, образующихся при получении пуринов, биосинтетическими предшественниками которых они являются, в процессе ферментации в присутствии таких бактерий, как *B. subtilis* (мутанты), *S. olivaceous* и т. д., или, наконец, деградацией пуринов (или нуклеозидов, образующихся при указанной выше бактериальной ферментации). Последний метод может привести к превращению

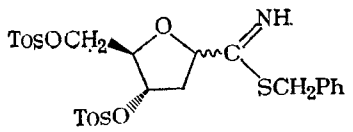




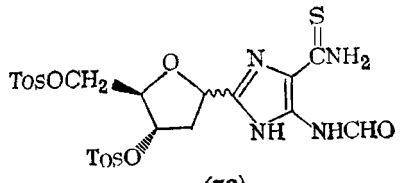

(69)



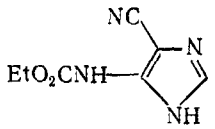

(70)



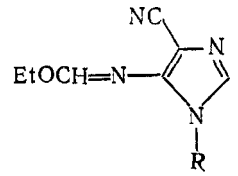

(71)




(73)



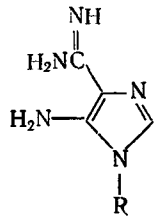

(74)




R=тетраацетил-β-D-глюкопиранозил

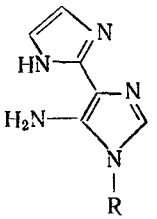
(75)

одного пурина в другой, например из аденина получают имидазол (76), который далее циклизуют в изогуанин, или 1,6-N-этено-цикло-АМР превращают в его 2-замещенные аналоги через (77) [65]. К подобным процессам относится и превращение, которое, на первый взгляд, является просто деметилированием 1-метил-8-метилтиопурина щелочью, но, в действительности, протекает через альдегид ряда имидазола (78) [66].



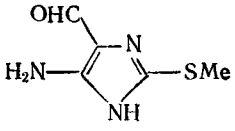

R=β-D-рибофуранозил

(76)




R=β-D-рибофуранозил-3′,5′-циклофосфат

(77)




(78)

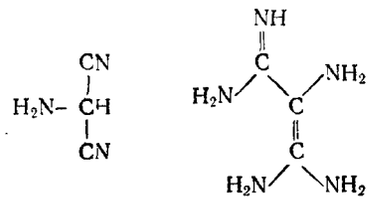
Другие пути приводят к пурин-1-оксидам; для получения пуринов здесь необходима стадия восстановления (см. разд. 17.5.8).

С другой стороны, синтез пуринов, незамещенных в положении 8, например, ксантина, из мочевой кислоты действием формамида и $POCl_3$ или формамида под давлением, включает первоначальное раскрытие имидазольного цикла с последующей рециклизацией в новый пурин.

### 17.5.7. ДРУГИЕ СИНТЕЗЫ ПУРИНОВ

#### 17.5.7.1. Синтезы из ациклических предшественников

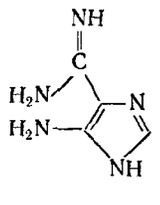
Простейшими ациклическими предшественниками в синтезе пуринов являются безводные цианид водорода и аммиак. При их совместном нагревании под давлением при температуре ниже 70 °C протекает идущая через ряд стадий комбинация пяти молекул HCN, включающая присоединение и последующее отщепление аммиака. Сначала образуется тример HCN (**79**), который далее превращается в результате присоединения 2 моль аммиака в диамидин (**80**). Циклизация последнего с формамидином (образуется из $HCN + NH_3$) приводит к имидазолу (**81**), который с новой молекулой формамидина дает аденин. Изучены различные условия этой реакции, причем в оптимальных условиях (например, при взаимодействии HCN с аммонийной солью в жидком аммиаке в присутствии органической кислоты как катализатора) выходы достаточно высоки. Из ацетамидина и аммиака при 120 °C получают смесь 2-метил-, 8-метил- и 2,8-диметиладенина, тогда как жидкий HCN и метиламин дают 7- и 9-метил-6-метиламинопурины.



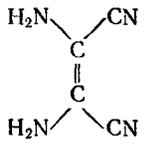
(79)



(80)



(81)



(82)

Эти результаты привели к мысли о возможности сходных реакций в пребиотическом синтезе пуринов на ранних стадиях развития Земли, подтверждением чего могут служить обнаружение пуринов в гидролизатах хондритного метеорита Мэрчисона [67] и образование пуринов в смеси метана, аммиака и воды под действием высокочастотного электрического разряда [68].

В сходных синтезах аминомалонамидамидин (**80**) или его *N*-формильное производное при нагревании с формамидом в ацетонитриле или ДМФА или, что лучше, с эфирами ортомуравьиной кислоты в уксусном ангидриде дает с хорошими выходами гипоксантин или его 2,8-диалкилзамещенные. Нагревание при 130—140 °C тетрамера HCN, динитрила диаминомалеиновой кислоты



(**82**) с ацетатом формамидина или формиатом аммония приводит с низкими выходами к аденину; вероятно, фотохимическое превращение азидоацетонитрилов в пурины проходит через сходные промежуточные ступени [69]. *N*-Цианометилфталимид и родственные ему аминоацетонитрилы, взаимодействуя с ацетатом формамидина или с трисформамидометаном и формамидом, дают с умеренными выходами аденин и 7-замещенные аденины, в то время как из самого аминоацетонитрила образуется пурин. Наиболее успешные одностадийные синтезы этого типа включают использование формамида. При этом один формамид или в смеси с аммиаком даже при 180 °C под давлением превращается в аденин с выходами от низких до средних; выходы повышаются, если применять оксихлорид фосфора при 120 °C, особенно в присутствии таких окислителей, как пикриновая кислота или азотная кислота с мочевиной [70]. Имеются данные, что формамид при взаимодействии с алкилгалогенидами или аминоформиатами, или даже со спиртами при 170—200 °C дает смеси алкилпуринов. Реакции этилортоформиата или формамидина с аммиаком даже при 200 °C идут с низкими выходами.

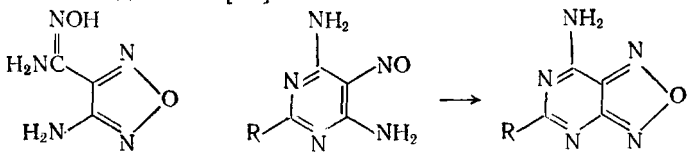
Считается, что в рассмотренных выше синтезах первоначально образуется имидазольный интермедиат, однако для ряда родственных синтезов, в которых в качестве исходных соединений используются разнообразные производные динитрила малоновой кислоты или близкие к ним соединения, установлено первоначальное образование пиримидинового интермедиата с последующим замыканием имидазольного цикла [71]. Эти синтезы включают гидрирование под давлением (катализаторы Pd/C или никель Ренея) смесей оксиминомалонодинитрила или его калиевой соли, или родственных арилазонитрилов, сложных эфиров или амидов с аммиаком и формамидом [71, 72]. В благоприятных условиях при этом получаются средние выходы аденина. Возможно также химическое восстановление, например описан хороший выход для реакции оксиминомалонодинитрила с дитионитом натрия и аммиаком при 170—190 °C. Взаимодействие карбоната гуанидина или амидинов с оксиминомалонодинитрилом приводит соответственно к 2,6-диаминопуринам или 2-замещенным аденинам.

Этиловый эфир ацетамидоцианоуксусной кислоты при взаимодействии с этилортоформиатом и ацетатом аммония дает с высоким выходом гипоксантин; из фенилазоцианоацетилмочевины получаются ксантин и гуанин [72]. Использование соответствующей *N*-метилмочевины приводит к 3-метилксантину.

#### 17.5.7.2. Пурины из других циклических систем

Аминофуразанкарбоксамидоксим (**83**), полученный из малононитрила последовательным действием азотистой кислоты и гидроксиламина, превращается с умеренным выходом при восстановлении муравьиной кислотой и никелем Ренея или цинковой пылью в аденин [73]. Окисление тетраацетатом свинца 2-заме-

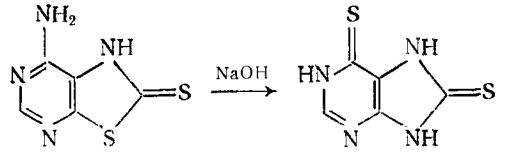
щенного 4,6-диамино-5-нитрозопиримидина (84) приводит к 7-аминофуразано[3,4-*d*]пиримидину (85) {схема (14)}. Последний при действии алкиламинов с последующими ацилированием и восстановительным расщеплением превращается в 2-, 8- и /или 9-замещенные аденины [74].



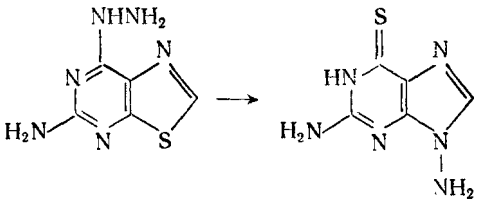
(83) (84) (85) (14)

7-Амино-2-тиотиазоло[5,4-*d*]пиримидин (86), получаемый взаимодействием 4,5-диамино-6-хлорпиримидина с дисульфидом углерода, в горячем разбавленном растворе гидроксида натрия перегруппировывается с образованием 6,8-дитиопурина (87) {схема (15)}. Соответствующие 2-аминозамещенные дают 8-амино-6-тиопурины, возникающие в результате раскрытия цикла и последующей рециклизации. Напротив, попытка получить 7-азаптеридин через тиазоло[5,4-*d*]пиримидин (88) привела к 9-амиопурину (89) [75] {схема (16)}. Некоторые 2-замещенные оксазоло-[5,4-*d*]пиримидины (90) при взаимодействии с аминами дают 9-замещенные пурины (91) {схема (17)}. 7-Аминооксазоло[5,4-*d*]пиримидины, например типа (92) (получаются действием аммиака или аминов на 4-циано-5-этоксиметиленаминооксазолы), при обработке водной щелочью или при нагревании в ДМФА с избытком амина перегруппировываются в гипоксантины (93) {схема (18)} или их 9-замещенные [76]. При наличии алкоксигруппы в положении 5 эта реакция идет иначе и приводит к 3-замещенным или 3,8-дизамещенным ксантинам, например (94) [77].

Хлортетразоло[1,5-*c*]пиримидин (95) в кипящем диэтоксиметилацетате превращается в 6-хлор-8-этоксипурин. Реакция прохо-

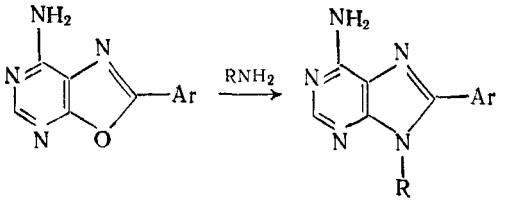


(86) (87) (15)

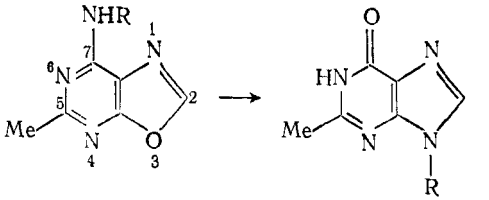


(88) (89) (16)



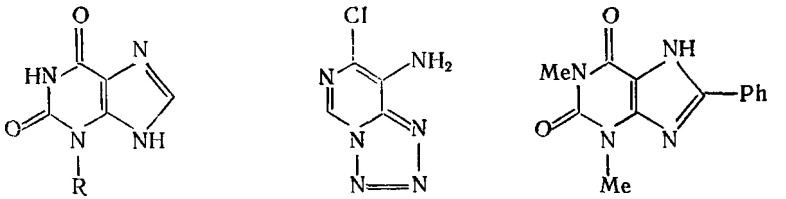


(90) (91) (17)



(92) (93) (18)

дит через открытую азидную таутомерную форму тетразола, которая теряет $N_2$ с образованием промежуточного нитрена и последний циклизуется [78].

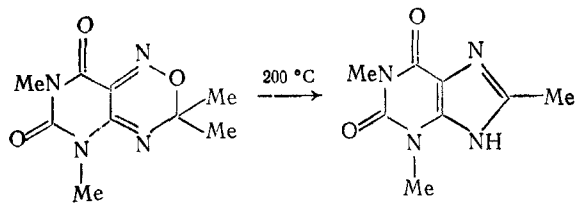


R = Me, Et, $CH_2Ph$ и т. д.

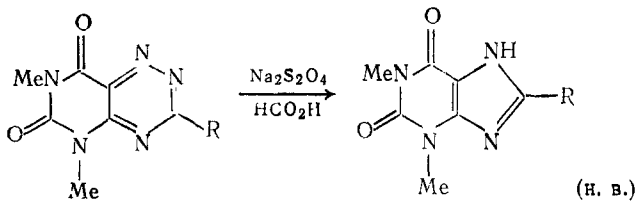
(94) (95) (100)

В дополнение к рассмотренным выше синтезам из конденсированных систем, включающих пяти- и шестичленные циклические системы, следует отметить превращение пиримидо[5,4-*c*]оксадиазина (96) в 8-метилпурин (97), идущее при 200 °С с потерей молекулы формальдегида {схема (19)}. Из перегруппировок других систем, построенных из двух шестичленных циклов, известны превращения различных производных птеридина в пурины при действии амида натрия в жидком аммиаке [79] или при кипячении в уксусном ангидриде соответствующих *N*-оксидов [80], трансформации 6-азаптеридинов (98) в 8-замещенные теофиллины (99) в условиях восстановления [81] {схема (20)}, а также получение пуринов (100) при действии формамида на фервенулины (7-азаптеридины) [82].

Наконец, бициклические диазепиноны, включающие пиримидиновый цикл, например (101), при действии алкоголята превращаются в пурины типа (102) [83] {схема (21)}. Полученный из дициана и цианид-иона трицианоимидазо[1,5-*b*]-*сим*-триазол, бициклическая система которого построена из двух 5-членных ко-

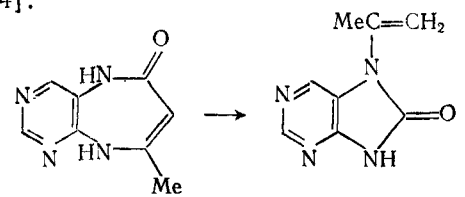



(96) (97) (19)

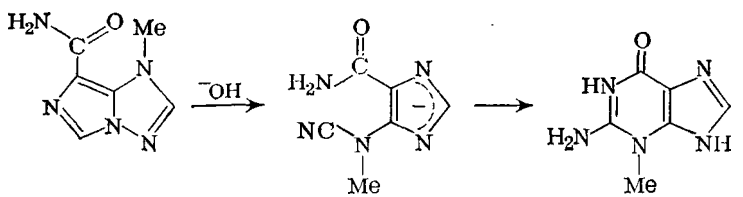



(98) (99) (н. в.) (20)

лец, превращается в результате метилирования и щелочного гидролиза, сопровождающегося декарбоксилированием, в амид (**103**), перегруппировка последнего приводит к 3-метилгуанину (**104**) {схема (22)} [84].




(101) (102) (21)




(103) (104) (22)

### 17.5.7.3. Пурины деградацией нуклеозидов

Для получения аналогов пурина все шире используется гидролиз нуклеозидов и нуклеотидов, которые либо получают из природных источников, либо выделяют с помощью современных методов разделения из продуктов ферментации с участием разнообразных мутантных микроорганизмов *Bacillus*, *Brevibacterium*, *Corynebacterium*, *Arthrobacter* и др. (см. гл. 22.2).

Хотя гидролиз нуклеозидов может идти и в щелочной среде, например при pH 10 и температуре выше 100 °C [85], обычно

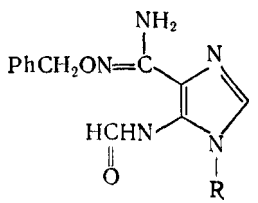


используют кислотный гидролиз, что позволяет избежать раскрытия цикла оснований. Так, недавно для этой цели были рекомендованы нагревание с соляной кислотой (преимущественно 0,1 н. при 80 °C) [86] без катализатора или в присутствии сульфата таллия, с 72 % хлорной кислотой [87], действие безводного фторида водорода (предпочтительно в присутствии следов HCl как катализатора) [88], катионообменных смол [89] или хлорида хлорметилендиметиламмония в ДМФА [90].

### 17.5.8. ПУРИН-*N*-ОКСИДЫ И *N*-АМИНОПУРИНЫ

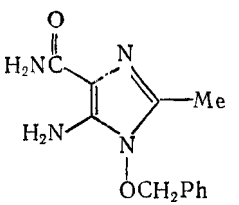
Пурин-*N*-оксиды в последние годы вызывают все больший интерес, поскольку они, особенно 3- и 7-оксиды, а также производные последних, обладают канцерогенными свойствами. 1-Оксиды не проявляют подобной активности.

Синтез 1-оксидов обычно проводят путем окисления соответствующих пуринов пероксидикислотами или трансформацией легкодоступных этим путем соединений такого типа, например аденин-1-оксида. Используется также циклизация производных имидазола, подобных (**105**) [91]. Канцерогенные 3-оксиды и их *N*-алкилпроизводные [92] широко изучены Брауном и сотр. [7, 93]. Действие трифторперуксусной кислоты на гуанин приводит к 3-оксиду, который при кислотном гидролизе превращается в ксантин-3-оксид. Канцерогенные 7-оксиды [84] обычно получают циклизацией нитропиримидинов при действии альдегидов [95] или анилов, либо просто окислительной циклизацией 4-алкиламиноурацилов, как при образовании соединения (**106**) {схема (23)} [96]. 9-Оксиды получены циклизацией производных имидазола, например соединения (**107**) [97].

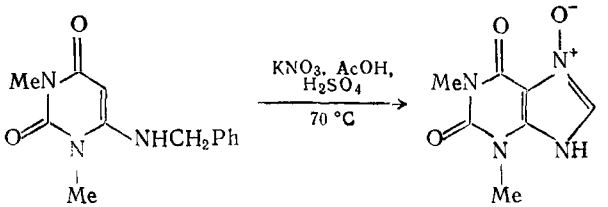



R=β-*D*-рибофуранозил

(105)

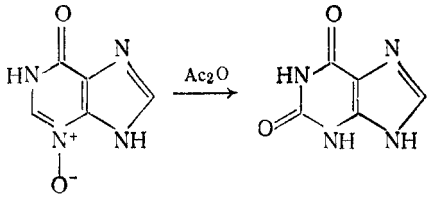



(107)

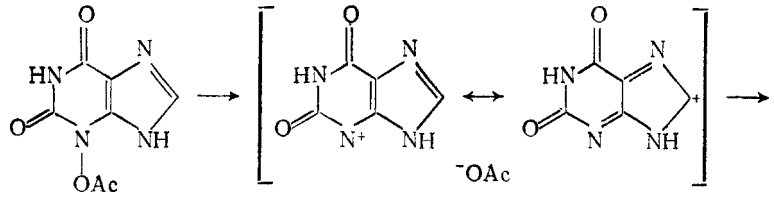



(106) (23)

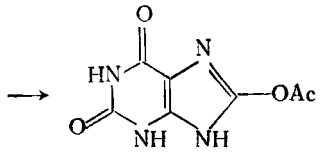
*N*-Оксиды и их производные претерпевают некоторые интересные перегруппировки. В присутствии ацилирующих агентов, например уксусной кислоты или уксусного ангидрида, атом кислорода перемещается с атома азота на соседний углеродный атом, как при превращении *N*-оксида (**108**) в ксантин (**109**) {схема (24)} [98], на удаленный атом углерода, как это имеет место при трансформации пуриновой системы (**110**) в (**113**) {схема (25)}, или в экзоциклическую алкильную группу. Механизм этих реакций подробно изучен [7] для ксантин-3-оксидов и показано, что он включает промежуточное образование мезомерных нитрениевых и карбениевых ионов (**111**) и (**112**).




(108) (109) (24)




(110) (111) (112)



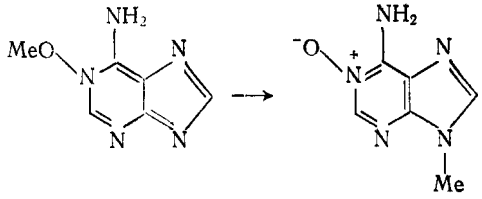

(113) (25)

В присутствии других нуклеофилов, таких как нитрит-, хлорид-анионы, пиридин, образуются 8-замещенные ксантины [7]. Взаимодействие пиридина с гипоксантин-1-оксидом приводит к соответствующей пуринил-2-пиридиниевой соли, которая при щелочном гидролизе превращается в гуанин (**3**). Эти процессы замещения в положении 2 и 8 напоминают реакции *N*-оксидов с галогенидами фосфора, а также некоторые перегруппировки *N*-алкоксипуринов, наблюдающиеся при алкилировании пуриноксидов. В случае гомолитического разрыва связей образуется радикал, претерпевающий восстановление и полимеризацию, который мог бы быть ответственным за биологическую активность. Однако атака положения 8 триптофаном и тирозином, а также



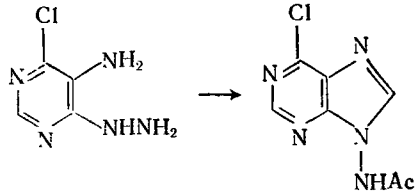
метионином, напоминающая поведение других канцерогенных соединений, таких как 2-ацетамидо-*N*-ацетоксифлуорена [7, 100], заставляет предполагать иные объяснения.

Японские исследователи [101] наблюдали миграцию метильной группы с атома кислорода на атом азота в метилированных *N*-оксидах, например при превращении (**114**) в (**115**) {схема (26)}, подробно изучены кинетика и механизм реакции. Может наблюдаться также алкилирование внешних нуклеофилов [102].




(114) (115) (26)

*N*-Аминопурины получены аминированием гидроксиламин-*O*-сульфокислотой [103] или ее эквивалентами, реагентами Шерадского [103, 104] и Краузе [105]. Их можно также получить синтезом, включающим циклизацию гидразинопиримидинов, примером чего может служить превращение пиримидина (**116**) в пурин (**117**) {схема (27)}, а также при идущей с умеренным выходом одностадийной циклизации формамида при 160—200 °C в отсутствие кислорода.




(116) (117) (27)

### 17.5.9. ВЗАИМНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПУРИНОВ ПУТЕМ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

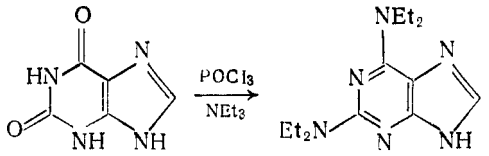
Помимо рассмотренного в предыдущих разделах получения из различных предшественников, другим важным источником любых необходимых производных пурина является взаимное превращение уже полученных пуринов. При этих взаимных превращениях могут быть использованы алкилирование или другие виды электрофильного замещения (см. разд. 17.5.10) либо перегруппировки (см. разд. 17.5.13), однако чаще всего они происходят при нуклеофильных реакциях оксо-, галоген-, тио- (или алкилтио-) и аминопуринов.

### 17.5.9.1. Превращения оксопуринов

Важнейшие методы, основанные на превращениях оксопуринов, используют первоначальную трансформацию последних в галогенопроизводные, например (**118**) в (**119**) {схема (28)}. Наиболее важными здесь являются хлорпроизводные [107], что обусловлено как легкостью замещения атома хлора на разнообразные другие группы, так и удобствами, создаваемыми различной реакционной способностью атомов хлора в положениях 2, 6 и 8 пуриновой системы.

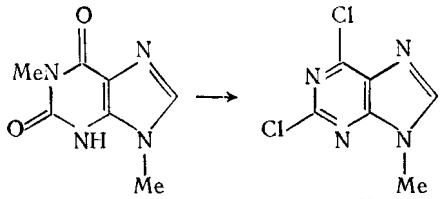
(118) (119) (28)

Рассматриваемое превращение обычно проводят без растворителя или в инертном растворителе, таком как толуол, действием галогенида фосфора, например оксихлорида фосфора или его смеси с пентахлоридом фосфора. Последняя смесь может вызывать побочное хлорирование в ядро (см. разд. 17.5.10). Часто в качестве катализаторов и/или веществ, связывающих кислоту, используют третичные алифатические или ароматические амины (например, диметиланилин), хотя в этом случае отмечены некоторые побочные реакции, в частности замена атомов галогена на аминные фрагменты, что наблюдается, например, при превращении (**120**) в (**121**) {схема (29)}, или перегруппировки алкилзамещенных с дезаминированием [108]. Последний реагент может использоваться даже для получения хлорпроизводных из нуклеозидов, если гидроксильные группы сахара защищены ацетилированием или бензоилированием. Из других реагентов следует упомянуть тионилхлорид в диметилформамиде и хлорметилендиметиламмонийхлорид в хлороформе.




(120) (121) (29)

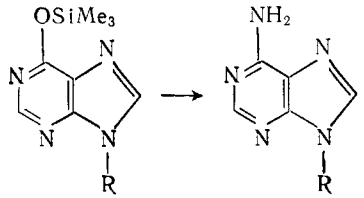
Присутствие других групп в общем не препятствует рассматриваемым трансформациям, и алкил- (в том числе некоторые *N*-алкилзамещенные), арил-, трифторметил-, амино- (труднее), а также алкилтиозамещенные (но не имеющие свободные тиогруппировки) пурины успешно подвергаются превращениям в хлорзамещенные. Метилированные мочевые кислоты дают при этом только 8-галоген-2,6-диоксопурины. В случае других *N*-алкилзамещенных, в которых оксогруппа не может существовать в гидроксильной форме, часто наблюдается удаление метильных групп и образование дезалкилированных галогензамещенных, например (**122**) превращается в (**123**) {схема (30)}. Предполагают, что деметилированию предшествует исчерпывающее хлорирование метильной группы. Не существует удобных методов замены кислорода оксогрупп на фтор; 8-бромпурины чаще всего получают путем электрофильного замещения.




(122) (123) (30)

Другим важным превращением 6-оксопуринов является их трансформация в соответствующие тиопроизводные действием пентасульфида фосфора в инертных растворителях, таких как пиридин. Оксогруппы в положениях 2 и 8 при этом обычно инертны, так что политиосоединения получают, как правило, из 6-оксотиопуринов. Аминопурины, как и при получении хлорзамещенных, вступают в реакцию труднее.

Описаны превращения оксосоединений в аминопроизводные путем катализируемой ртутью реакции *O*-триметилсилильных производных, например трансформация (**124**) в (**125**) {схема (31)} [109]; гипоксантины с высоким выходом можно превратить в аминопурины непосредственно действием фосфорамидов типа (**126**) при 225—230 °C [110].



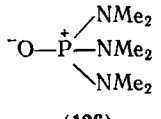

(**124**) R = пертриметилсилил-β-*D*-рибофуранозил

(**125**) R = β-*D*-рибофуранозил (31)

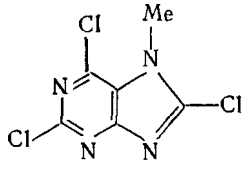
### 17.5.9.2. Превращения галогенпуринов

Отмеченное выше большое значение хлорпуринов обусловлено как легкостью замещения атома хлора на разнообразные другие группы, так и различиями в подвижности атомов хлора в положениях 2, 6 и 8 пуриновой системы. Для *N*-незамещенных хлор-

пуринов, как показывают кинетические исследования, реакционная способность этих положений по отношению к гидроксил-иону или аминам изменяется в последовательности: 6 > 2 > 8. Этот ряд не согласуется с предсказанным на основе теории сверхделокализуемости граничных молекулярных орбиталей Фукуи, которая столь успешно используется в случае метилтиопуринов [6], однако это, вероятно, объясняется тем, что галогенпурины в рассматриваемых здесь растворах реагируют в виде анионов. В случае 7- и 9-алкилзамещенных пуринов, например (**127**), когда такой анион не образуется, первоначальная атака направляется по С-8, как и для метилтиопуринов [6], которые также реагируют в форме нейтральных частиц.



(**126**)



(**127**)

Атомы галогена, особенно в положениях 6 и 8, заменяются на водород, что приводит к соответствующим незамещенным пуринам. Ранее для этой цели использовали действие иодоводородной кислоты и фосфора; в настоящее время обычно применяют каталитическое гидрирование над палладиевым катализатором в присутствии вещества, связывающего кислоту, например оксида магния. Использование вместо водорода дейтерия или трития приводит к соответствующим меченым производным [112]; последние получают также катализируемым основанием водородным обменом в положении 8, который идет по механизму, включающему отрыв протона.

Замена атома хлора на гидроксил легко протекает в щелочном растворе лишь при наличии в молекуле дополнительных активирующих групп; реакция может осложняться раскрытием имидазольного цикла после атаки гидроксила по С-8, особенно при наличии фенильных групп в положениях 7 или 9.

Аминохлорпурины особенно инертны в отношении гидроксида натрия, например 2-амино-6-хлорпурин выделяется в основном неизменным из кипящего 0,1 н. раствора гидроксида натрия [113].

Во многих случаях предпочтительным оказывается гидролиз с помощью соляной кислоты, особенно для 7- и 9-алкилзамещенных. Часто для этой цели достаточно кипящей разбавленной кислоты, но в трудных случаях используют 30 %-ную HCl, хотя при столь высокой кислотности могут наблюдаться перегруппировки (см. разд. 17.4.13). Образование катиона может приводить к изменению последовательности подвижности галогена в полигалогенпуринах.

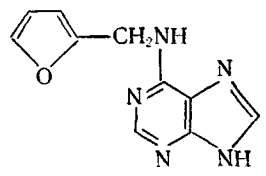


Замещение хлора на алкоксигруппы обычно протекает при нагревании с алкоголятами щелочных металлов. При этом производные, незамещенные при N-7 и N-9 могут быть весьма устойчивы к атаке алкоксид-анионов благодаря кулоновскому отталкиванию от их анионов. Описано [114] использование хлорида сурьмы с последующим действием этанола.

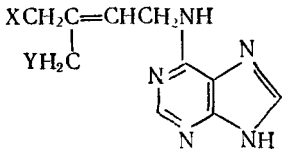
При действии меркаптидов щелочных металлов атом хлора может быть замещен также на алкилтио- или арилтиогруппы. Этим путем получено большое число 6-*S*-замещенных пуринов, особенно после того, как 6-меркаптопурин был использован как эффективное противоопухолевое средство; среди рассматриваемых соединений — и иммунодепрессивный препарат азатиоприн (**10**).

Замещение хлора на тиогруппу может быть успешно проведено действием раствора гидросульфида натрия или калия, получаемых обычно *in situ* в этаноле, однако часто применяют нагревание с тиомочевиной [115] или тиоацетамидом [116] в этаноле, причем промежуточно образующиеся тиурониевые соли претерпевают или спонтанное, или индуцированное щелочью разложение. Могут наблюдаться и побочные реакции, но они часто приводят к легко отделяемым продуктам некислотного характера [117]. В последнее время приобрели значение сходные реакции, использующие соответствующие селеносодержащие интермедиаты [118].

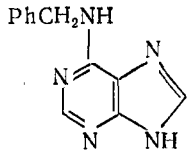
Наиболее широко используемой реакцией хлорпуринов безусловно является их взаимодействие с аминами, приводящее к разнообразным пуринам, имеющим как синтетическое, так и (особенно) биологическое значение, таким как кинетин (**128**), (*E*)- и (*Z*)-зеатин (**129**), *N*-бензиладенин (**130**), основание пуромицина (**131**) и другие подобные замещенные аденины.



(**128**)

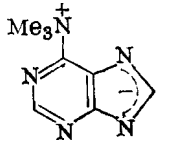


(**129**) **а** (X = H, Y = OH)
**б** (X = OH, Y = H)



(**130**)

(**131**)



(**132**)

Применение аммиака для получения аденина и родственных соединений может требовать высоких температур и работы при

повышенном давлении, особенно если необходимо ввести вторую аминогруппу в дихлорзамещенное. Однако при наличии активирующих групп (например, алкильных) может оказаться достаточным действие концентрированного водного или спиртового раствора аммиака при 100 °С. При тщательном подборе условий обычно возможно постадийное замещение атомов хлора в полихлорзамещенных.

С первичными и вторичными аминами замещение обычно идет гладко при атмосферном давлении и температурах ниже 100 °С. Например, пуромицин — основание (**131**) образуется из соответствующего галогенпурина при действии метанольного раствора диметиламина [119].

Третичные амины, например триметиламин или пиридин, реагируют на холоду с образованием четвертичных аммониевых соединений, которые дают стабильные бетаины типа (**132**). Последние могут и сами по себе использоваться в реакциях нуклеофильного замещения (см. ниже).

Из других групп, которые вводят в молекулы пуринов замещением атомов хлора, следует отметить фтор- (с использованием фторида серебра в толуоле или ксилоле), гидроксиламино- и алкоксиамино-, гидразино- и замещенные гидразино-, азидогруппы (удобны для получения аминопуринов при восстановлении) [120], а также остатки сульфоновых кислот (при использовании водного сульфита натрия, тиоцианатные группы, остатки малонового эфира (при последующих гидролизе и декарбоксилировании дают алкилпурины, получаемые также с использованием реагентов Виттига [121]) и арильные группы (при использовании арилли тиевых реагентов) [122].

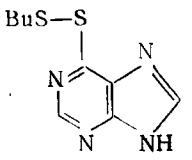
### 17.5.9.3. Превращения тиопуринов

Замещение тиогруппы на атом водорода является одной из наиболее широко используемых реакций пуринов, причем ее часто применяют для удаления серы после того, как проведены другие превращения, возможность которых обусловлена присутствием тио- или алкилтиогрупп. Обычно рассматриваемая реакция осуществляется действием никеля Ренея в водном, щелочном водном или этанольном растворе. Реакция протекает с высоким выходом при наличии алкильных, гидроксильных, алкоксильных или аминогрупп, и лишь в случае галогентиопуринов не приводит к успеху. В случае *N*-алкилированных пуринов можно провести восстановление до дигидропроизводных.

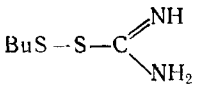
Тиогруппы в положении 8 и иногда в положении 2 могут быть удалены также в окислительных условиях с использованием в зависимости от других заместителей таких реагентов, как азотистая, азотная кислоты, пероксид водорода в кислой среде (реакция идет через соответствующие 8-сульфиновые кислоты) [123] либо иод с иодистым натрием. Окислительное замещение тиогруппы на атом хлора раньше проводилось действием хлора в этаноле или этанольном растворе HCl. Однако недавно показано, что такие условия небезопасны и в качестве альтернативных растворителей предложены ацетонитрил или соляная кислота [124]. Легко получаемые из тиосоединений алкилированием при низкой температуре алкилтио-, особенно метилтиозамещенные, более удобны для этой реакции. Модификация рассматриваемого способа, приводящая к бромпуринам, часто оказывается наилучшим путем получения последних [125]; при использовании иода получают 8-иодпурины. Прямое превращение тиопуринов в оксо- и аминопроизводные обычно неудобно, так как необходимые жесткие условия приводят к раскрытию цикла и/или превращениям типа перегруппировки Димрота. Однако метилтиозамещенные, получаемые, как описано выше, или действием диалкилдисульфида и трибутилфосфина, удобны для рассматриваемых превращений, и их реакции широко изучены. Кинетические исследования показали, что легкость замещения в различных положениях, если исключено влияние стерических факторов, изменяется в последовательности: $8 > 6 > 2$, которая согласуется с предсказаниями теории граничных орбиталей [6]; изучены и реакции с метоксидионом [127].

В литературе имеется множество примеров замещения групп MeS при действии аминов, особенно в положении 6. В работе [128] рекомендовано применять хлорид ртути (II) в реакциях таких слабых нуклеофилов, как анилины, с метилтиопуринами. Более того, мягкое окисление действием пероксида водорода в уксусной кислоте, хлора в водном метаноле или $KMnO_4$ приводит к метансульфонильным производным, реакционная способность которых равна или выше, чем у соответствующих хлорзамещенных [129].

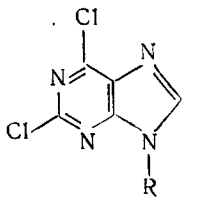
Приобрело значимость замещение тиогруппы на селеногруппу действием селеноводорода в водном растворе, особенно для получения 6-селеноаналогов тиопуриновых лекарственных средств. К тому же деселенирование действием никеля Ренея протекает значительно легче, чем десульфуризация. Сообщалось о получении смешанных 6-пуринилдисульфидов, например (**133**) с использованием реагента (**134**) [130].



(**133**)



(**134**)

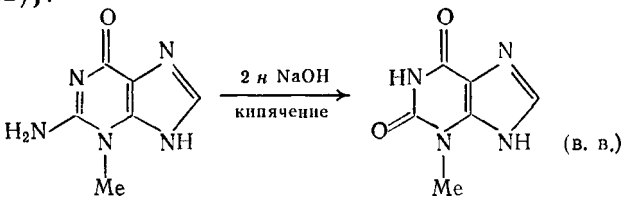


R = β-*D*-рибофуранозил

(**137**)

### 17.5.9.4. Превращения аминопуринов

Известно немного важных реакций замещения аминопуринов, поскольку в очень многих случаях именно аминопурины являются целевыми продуктами. Превращение аминогруппы в оксогруппу во многих случаях протекает при нагревании с азотистой кислотой, особенно в случае аденина и его простых алкилзамещенных. Однако если в молекуле уже имеется оксогруппа, аминогруппа не изменяется при действии азотистой кислоты. В качестве нового эффективного реагента для подобного превращения описан нитрозилхлорид с пиридином в ДМФА [131]. Изогуанины, которые инертны по отношению к азотистой кислоте, могут быть превращены в оксосоединения при нагревании с сильными минеральными кислотами. *N*-Алкилирование активирует аминогруппы к замещению гидроксил-ионом, например, **(135)** превращается в **(136)** {схема (32)}.




(32)

(135) (136)

В условиях модифицированной реакции Шимана [132] с использованием нитрита натрия и 48 % $HBF_4$ амины превращаются в фторпурины с выходами от низких до средних. Соответствующая реакция с участием концентрированной HCl используется редко, но в ряду нуклеозидов соединение **(137)** получено с хорошим выходом.

Наконец, упомянутые выше 6-триметиламмониопурины, хотя и имеют тенденцию к миграции алкила [133] с образованием 9-алкил-6-диметиламинопуринов, с большей легкостью вступают в реакции нуклеофильного замещения [134], которые начали разрабатывать лишь недавно. Легкое образование 6-фторпурина при взаимодействии кватернизованного продукта с $KHF_2$ в этаноле при 50 °C [135] или в ДМФА [136] свидетельствует о больших возможностях этого метода, так как фторпурины очень реакционноспособны при нуклеофильном замещении [136].

Очень многие из описанных выше реакций замещения можно проводить также и с соответствующими нуклеозидами, если, конечно, условия (например, сильно кислотные или основные среды) не вызывают расщепления гликозидной связи. Наличие углеводного фрагмента, по-видимому, не оказывает существенного влияния на легкость нуклеофильного замещения. Активация, особенно атомов хлора, достигается при превращении пуринов в их *N*-оксиды, однако существеннее становятся и побочные реакции раскрытия кольца (см. разд. 17.5.13).



## 17.5.10. ВЗАИМНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПУРИНОВ ПУТЕМ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

### 17.5.10.1. Замещение при атоме углерода

Электрофильное замещение при углероде в пуриновой системе происходит только в таких производных с несколькими активирующими заместителями, как ксантины и метилированные ксантины, и притом только в положении 8. При взаимодействии пуринов с соединениями, включающими такие фрагменты, как бутен-2-ил, которые вступают в реакции С-алкилирования с фенолами, обычно наблюдается алкилирование [137]. Оно, возможно, является результатом перегруппировки с переходом групп от атома азота на углерод, хотя в качестве побочной реакции может происходить также 8-бензилирование и 8-алкенилирование, например при бензилировании теофиллинов [138].

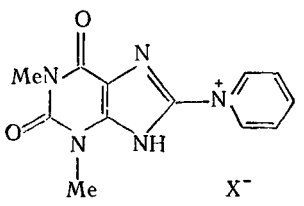
Более обычными превращениями производных теофиллина и теобромина, идущими с высоким выходом, являются такие известные реакции электрофильного замещения, как нитрование, азосочетание и галогенирование. В некоторых случаях при попытках замены оксогрупп на атомы хлора действием смесей, содержащих пентахлорид фосфора, наблюдается побочная реакция хлорирования в положение 8, однако лучше всего проводить хлорирование газообразным хлором в инертном растворителе, например в хлороформе или уксусной кислоте. Широко изучено бромирование [139], которое легко протекает в случае аденина, гуанина, гипоксантина, ксантина и метилированных ксантинов, приводя к 8-бромзамещенным, являющимся удобными предшественниками для многих 8-аминозамещенных этих соединений.

Азосочетание происходит только с такими наиболее активированными субстратами, как ксантин и его производные. Нитрование самого ксантина провести не удается, но в случае производных метилксантина оно идет с хорошими выходами, причем лучше всего в среде уксусной кислоты. Полагают, что кажущееся замещение тиогруппы в положении 8 на нитрогруппу [140] протекает через окислительное удаление серы с последующим нитрованием. Нитрогруппы в положении 8 могут, в свою очередь, подвергаться нуклеофильному замещению при действии таких реагентов, как хлороводородная и бромоводородная кислоты, пиридин, когда образуются соли типа **(138)**; нитрогруппа может замещаться также на диметиламиногруппу при использовании *п*-толуолсульфохлорида в ДМФА или на атом фтора при реакции с жидким фторидом водорода. Наконец, сам пурин с высоким выходом превращается в 8-тиопурин при плавлении с серой при 245 °C [141].

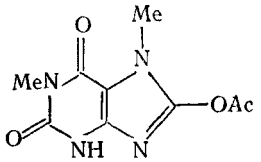
### 17.5.10.2. Замещение при атоме кислорода

*O*-Алкилирование в ряду пурина наблюдается очень редко, наиболее известные примеры: алкилирование *N*-метилпроизводных мочевой кислоты диазометаном или их серебряных солей — метилиодидом. Картина даже здесь противоречива, так как сама мочевая кислота дает с диазометаном 1,3,7,9-тетраметилмочевую кислоту, хотя последняя может, конечно, получаться в результате перегруппировки первоначально образующихся *O*-алкилпроизводных. Сложная смесь образующихся изомеров изучена методом хроматомасс-спектрометрии [142, 143].

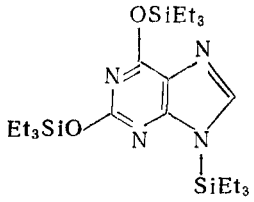
*O*-Ацилирование в ряду пурина также является *большой* редкостью, причем снова примером может служить мочевая кислота: 1,7-диметилмочевая кислота в кипящем уксусном ангидриде превращается в ацетильное производное (**139**).




(**138**)




(**139**)




(**140**)

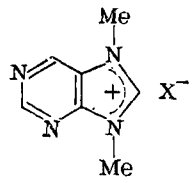
Триметилсилилирование или триэтилсилилирование используют для получения производных оксопуринов, устойчивых в условиях ГЖХ-анализа, например ксантин дает соединение (**140**).

### 17.5.10.3. Замещение при атоме азота

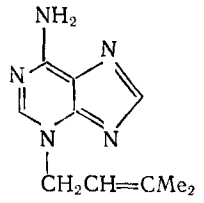
Сам пурин дает только 9-алкилпроизводные, например при действии диметилсульфата со щелочью, действии диазометана либо при обработке его серебряной или таллиевой соли метилиодидом в ДМФА. С избытком метилиодида в ДМФА получается 7,9-диметилпуриниевая соль (**141**), 6-метилпурин дает в качестве основного продукта 6,9-диметилпурин.

В случае других пуринов наблюдаются различные превращения, зависящие от того, образуется ли анион (натриевая соль) или алкилированию подвергается нейтральное основание в апротонном растворителе.

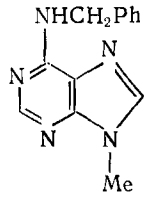
При использовании анионов аденина образуется смесь 3- и 9-алкилпроизводных. За немногим исключением [144] 9-изомер преобладает, как это имеет место в синтезе эритаденина (**7**) и его аналогов. В случае свободного аденина в ДМФА образуется предпочтительно продукт 3-алкилирования, например при получении природного триакантина (**142**) или при использовании бутиролактона без растворителя [145]. Аналогичные результаты дает использование без растворителя таких алкилирующих агентов, как этиленкарбонат [146], триметилфосфат [147] или эпихлоргидрин [148].




(**141**)




(**142**)




(**143**)

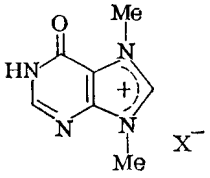
Бензоилирование или ацетилирование аминогруппы в положении 6, по-видимому, существенно не меняет картину, хотя и наблюдаются некоторые аномалии [149]; для этих производных известно превращение с хорошими выходами в 9-гликозиды (см. гл. 22.2). При высоких температурах может происходить миграция алкила (ср. разд. 17.5.13). Селективное метилирование 6-N-бензиладенина действием диметилоксосульфонийметилида приводит с высоким выходом к 9-метил-6-*N*-бензиладенину (**143**) [150]. Взаимодействие с акрилонитрилом или этилакрилатом и метилатом натрия, а также катализируемые кислотой или хлоридом ртути (II) реакции с дигидропираном дают продукты заместительного присоединения в положение 9.

Напротив, алкилирование гуанина протекает *значительно* сложнее. Диметилсульфат со щелочью дает смесь 9-, 7- и 3-метилпроизводных с примесью 2-метиламино-4-оксопурина (ср. [151]), так что большинство моноалкилгуанинов лучше получать непрямыми методами, хотя имеется сообщение, что сплавление с гидроксидом тетраметиламмония при 260 °C приводит только к 9-метилзамещенному. В нуклеиновых кислотах, будучи фрагментом двойной спирали по Уотсону и Крику, гуанин, по-видимому, как *in vitro*, так и *in vivo*, алкилируется такими алкилирующими агентами, как *N*-нитрозо-*N*-этилмочевина [152], 1-фенил-3,3-диметилтриазин [153], этилмезилат [152] и т. д., преимущественно в положение 7. Сходные результаты получены при использовании некоторых комплексов кобальта, присоединенных к положению 9 ксантина и вызывающих алкилирование по N-7 [155]; для замещения в положении 9 рекомендовано также использовать таллиевые соли [156]. Хорошо известно, конечно, применение направляющих групп в синтезе нуклеозидов (см. гл. 22.2).

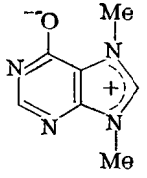
Действие избытка NaOMe и MeI в ДМСО является удобным способом получения полностью метилированных производных для ГЖХ.

Монооксопурины имеют тенденцию давать продукты диалкилирования, однако если удается осуществить моноалкилирование, то 2-оксопуринил-*анион* дает 3-алкилизомер, который далее в соответствии с расчетами электронной плотности превращается в

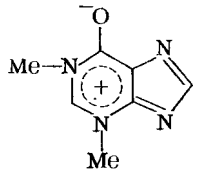
3,7-диалкилзамещенное. С другой стороны, гипоксантин сразу превращается в 1,7-диметилзамещенное, хотя введение защитных групп приводит к исключительному алкилированию в положение 7. В отсутствие щелочи, например при использовании метилтозилата в ДМФА, образуется 7,9-диметилированная соль, например (**144**), которая при действии щелочи превращается в стабильный бетаин (**145**).



(**144**)



(**145**)



(**146**)

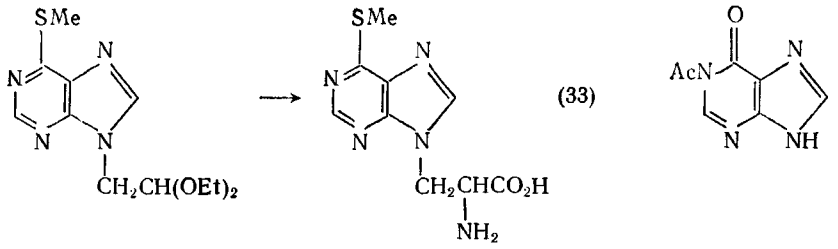
С другой стороны, ксантинил-анионы подвергаются алкилированию в последовательности N-3, N-7, N-1, которая соответствует ряду понижения кислотности, причем метилирование приводит сначала к теобромину, а затем к кофеину. Блокирование кислородных функций с помощью триметилсилилирования приводит к алкилированию по N-7 [157].

Теофиллин и его аналоги алкилируются исключительно по N-7, а теобромины — по N-1. В те же положения направляется атака при получении производных Манниха действием формальдегида и вторичных аминов, а также обычных аддуктов Михаэля. Полиалкилирование пуриндионов-2,6 дает возможность получения мезоионных производных пуринона, например (**146**) [158]. Связанные с этим теоретические вопросы явились предметом обзоров [159, 160]. Подробно изучен и сложный процесс алкилирования пуриндионов-6,8 [161].

Как мы видели, при температурах ниже 40 °C тиопурины подвергаются *S*-алкилированию, однако при более высоких температурах образуются *N*-алкилзамещенные, обычно по положениям 7 и 9, если реакцию ведут в присутствии щелочи, и по положению 3 в случае свободных тиосоединений. Считают, что указанные алкилзамещенные получаются через первоначально образующиеся продукты *S*-алкилирования. 6-Алкилтиопроизводные, если нет стерических затруднений, образуют главным образом продукты алкилирования в положение 9 в присутствии основания, но в его отсутствие алкилируются в положение 3 [162]. Алкилирование метилтиопуринов явилось предметом обзора [6], как и протонирование и алкилирование 8-метилтиопуринов [163].

Интересное применение нашло алкилирование анионов 6-метилтио- и других пуринов действием бромацеталя. Оно приводит, например, к соединению (**147**), которое в результате гидролиза и трансформации по Штреккеру дает производное аланина (**148**) {схема (33)} [164].





(**147**) (**148**) (33) (**149**)

Через 6-метилтиопроизводные получены также эритаденины [165]; описано использование аддуктов Михаэля по положению 9 в синтезе аналогов NAD [166].

Наконец, хлорпурины обычно алкилируются в присутствии щелочи главным образом в положение 9 (в некоторых случаях образуется немного 7-замещенного). Эта реакция широко использована при получении эритаденинов из 6-хлорпуринов [165] с последующим аминированием хлорпроизводных. В отсутствие щелочи получают смеси 7- и 9-алкилзамещенных, обычно с преобладанием первого. Использование таллиевой соли приводит исключительно к алкилированию в положение 9 [156]. В случае 6-хлорпуринов присоединение по Михаэлю, как и винилирование, идущее с высоким выходом при действии винилацетата и хлорида ртути(II), направляются в положение 9. Последняя реакция широко использована при получении пуринсодержащих полимеров, причем атомы хлора в положении 6 замещались на другие необходимые группы.

Рассмотренные выше общие методы алкилирования широко использовались в последние годы, в частности при получении 9-замещенных пуринов, родственных нуклеозидам, а также других природных соединений, например эритаденина.

Ацилирование (или диацилирование) 2- и 6-аминопуринов [167] протекает по 6-*экзо*-N (2-*экзо*-N) при действии ангидридов или хлорангидридов кислот в пиридине, и это превращение широко используют для последующего направленного аминирования и гликозилирования (см. гл. 22.2). Изоцианаты также атакуют 6-*экзо*-N с образованием уреидопроизводных [168, 169], как протекает и реакция с хлорформиатами, хотя в этом случае в зависимости от условий могут получаться предпочтительно 9-замещенные [168, 169].

Для оксопуринов лучше всего изучено *N*-ацилирование по циклическим атомам азота. Гипоксантин при действии уксусного ангидрида в ДМФА превращается в 1-ацетилгипоксантин (**149**); ксантин дает 7-ацилксантины [170]. Мочевая кислота ацилируется по положению 7, а если оно блокировано алкильной группой, как в 7-метил- и 1,7-диметилмочевых кислотах, то образуются 8-ацетоксизамещенные, например (**139**). Теобромин и теофиллин ацилируются по положениям 1 и 7 соответственно; в качестве

потенциальных лекарственных средств получен ряд ацильных и бисацильных производных [171].

Действием нового реагента — трифторметилового эфира метантиолсульфокислоты, пурин превращен в его 9-метилсульфонильное производное, а 6- и 8-тиопурины — в 7- и 9-метилсульфонильные производные [172].

### 17.5.11. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПУРИНОВЫЕ СИСТЕМЫ

Упоминаемый в разд. 17.5.13 интермедиат **(159)** является одним из членов большого класса интересных систем, в которых пяти- или шестичленные циклы приконденсированы к соседним или находящимся в 1,3-положении фрагментам пуриновой системы. Среди полученных в недавнее время подобных систем имеются (в различных степенях восстановления) имидазо[*a*]-, имидазо[*b*]-, имидазо[*e*]-, имидазо[*f*]-, имидазо[*i*]-, 1,2,4-оксадиазоло[*f*]-, 1,2,4-оксадиазоло[*i*]-, 1,3-оксазино[*f*]-, оксазоло[*f*]-, пиримидо[*e*]-, пиримидо[*f*]-, пиримидо[*i*]-, пирроло[*f*]-, тетразоло[*i*]-, 1,3-тиазино[*f*]-, тиазоло[*e*]-, тиазоло[*f*]-, 1,3,4-триазепино[*f*]-, 1,2,4-триазино[*f*]- и 1,2,4-триазоло[*i*]-пурины.

Система с $N^1,N^2$-этеновым мостиком встречается в природных Yt-основаниях **(9)**, являющихся компонентами антикодонов транспортной РНК [173]; сходные соединения получены также из аденина и α-галогенальдегидов.

Многие серусодержащие циклы путем десульфуризации с помощью никеля Ренея были превращены в новые производные пурина как с целью синтеза, так и для доказательства структуры.

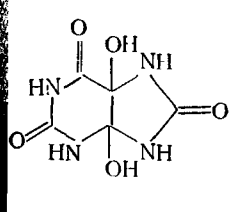
### 17.5.12. РАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПУРИНОВ

Известно немного радикальных реакций пуринов, которые приводят к полезным продуктам. При атаке гидроксильных радикалов, генерируемых фотохимически или с помощью реагента Фентона, в присутствии кислорода происходит окисление пуринов. При этом атака направляется по С-6 (если оно свободно), а затем по С-8, что приводит к 6,8-диоксопуринам или производным мочевой кислоты [174] и находится в согласии с данными расчетов [175].

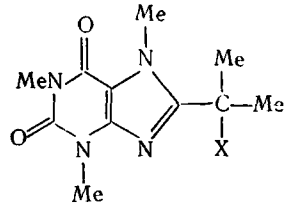
Дальнейшее окисление, особенно при действии излучения высокой энергии, направляется по атомам С-4 и С-5 с образованием соединений типа **(150)** наряду с производными аллоксана и парабановой кислоты. В отсутствие кислорода при действии радикалов, образующихся из спиртов [176], аминов [177, 178] и простых эфиров [179], наблюдаются реакции замещения, приводящие к 6- или 8-алкилпуринам или продуктам типа **(151)** и **(152)**; описаны также реакции фотодезалкилирования 8-гидроксиалкилпуринов [180] и аддукты, образуемые 8-замещенными



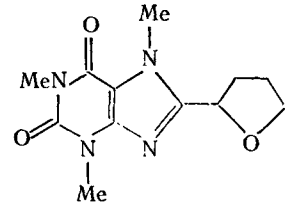
кофеинами. Некоторые пурины при действии *трет*-бутилгидропероксида, сульфата железа (II) и серной кислоты в ДМФА превращаются (с. в. — в. в.) в 2- или 8-метилзамещенные [181]. Облучение 6-тиопуринов в присутствии производных акрилонитрила приводит к интересным спироаддуктам **(153)** [182]. Результатом облучения 1-метоксиаденина или аденин-1-оксида является дезоксигенация с образованием аденина или превращение в 2-замещенные аналоги, например **(154)** в **(155)** {схема (134)}. 1-Гидроксиизогуанин дает 8-гидроксипроизводное, а 6-метилпурин-1-оксиды претерпевают перегруппировку, восстановление и раскрытие цикла [183]. Считается, что радикалы ответственны за канцерогенные свойства *N*-гидроксиксантинов (см. разд. 17.5.8). Некоторые из рассмотренных выше вопросов обсуждены в обзорах [7, 184, 185].



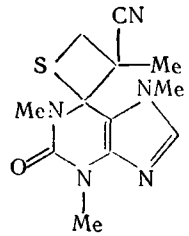
**(150)**



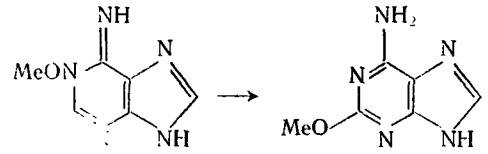
**(151)** X = $NH_2$ или OH



**(152)**



**(153)**



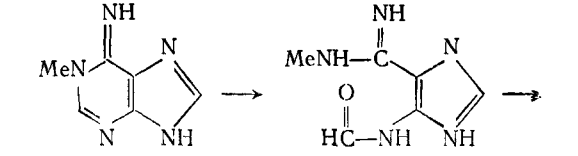
(34)

**(154)** **(155)**

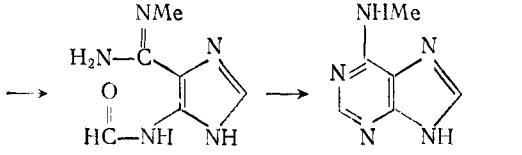
### 17.5.13. ПЕРЕГРУППИРОВКИ И РЕАКЦИИ РАСКРЫТИЯ КОЛЬЦА В ПУРИНАХ

Основным типом перегруппировок, которые претерпевает пуриновая система, является перегруппировка Димрота, известная также для неконденсированных пиримидинов. В простейшей форме эта перегруппировка включает индуцированную щелочью реакцию раскрытия цикла в 1-алкилпурине или нуклеозиде с образованием имидазольного интермедиата **(156)**, который далее после поворота вокруг связи N-1, C-6 рециклизуется, превращаясь в алкиламинозамещенное **(157)** {схема (35)}. В эту реакцию, как показано с помощью меченных $^{15}N$ соединений, могут вступать и пурины, незамещенные по N-1 [186, 187]. Известно много примеров соединений с разнообразными заместителями, в том числе нуклеозидов,

для которых рассматриваемая реакция облегчается [188]. Она может быть привлечена также для объяснения многих иначе непонятных перегруппировок, например превращение (**158**) в (**161**), которое протекает, как полагают, через циклизацию в имидазо[2,1-*i*]пурин (**159**), гидролиз последнего до (**160**) и, наконец, изомеризацию [189] {схема (36)}, а также многих других перегруппировок, происходящих в процессе нуклеофильных превращений или при попытках замыкания пиримидинового цикла по Траубе. В жестких условиях действие щелочи приводит к дальнейшему гидролизу, приводящему к 5-аминоимидазолам, известным примером чего является образование кофеидина (**162**) из кофеина. Для 6-аминопурин-1-оксидов (**163**) и 1-алкоксипуриниевых солей наблюдаются сходные перегруппировки, приводящие к 6-гидроксиамино- и 6-алкоксиаминопуринам (**164**). В подобных случаях раскрытие цикла, особенно для нуклеозидов, облегчается, и эта реакция широко применена для *O*-бензильных производных [190] с целью получения имидазольных предшественников, необходимых для циклизации в производные пурина (см. разд. 17.5.6), причем кислородная функция удаляется на одной из промежуточных стадий.

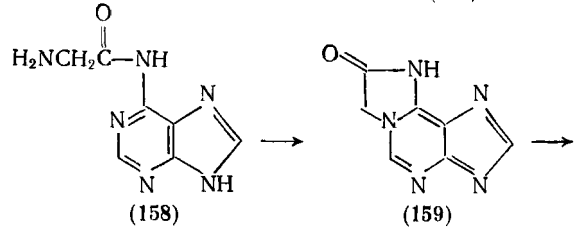


(156)

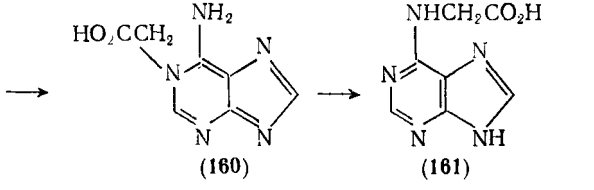


(157)

(35)



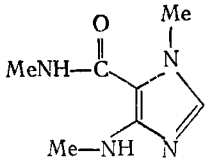
(158) (159)



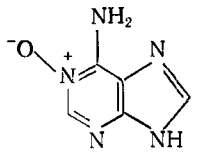
(160) (161)

(36)

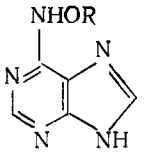




(162)



(163)

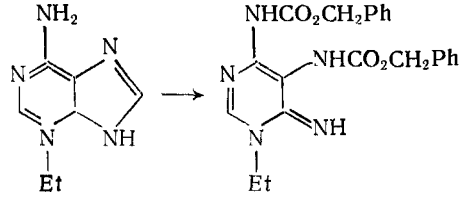


(164) R = H, Me и т. д.

При действии щелочи на 7- и 9-моно- или 7,9-ди-*N*-алкилированные оксопурины происходит расщепление имидазольного кольца и образуются 5-формилалкиламино-4-аминопиримидины, уже упоминавшиеся при обсуждении синтеза Траубе (см. разд. 17.5.5). Эти реакции особенно легко идут в случае *N*-алкилированных оксопуринов, для которых невозможна стабилизация путем образования аниона. Недавно описано раскрытие имидазольного кольца в аденинах действием диэтилпирокарбоната [191].

Другая перегруппировка, включающая раскрытие имидазольного кольца, происходит при действии бензилового эфира хлормуравьиной кислоты и бикарбоната натрия на 3-этил- или 3-бензиладенины; она приводит к образованию 8-гидроксипурина (**166**) через производное пиримидина (**165**) [192] {схема (37)}.

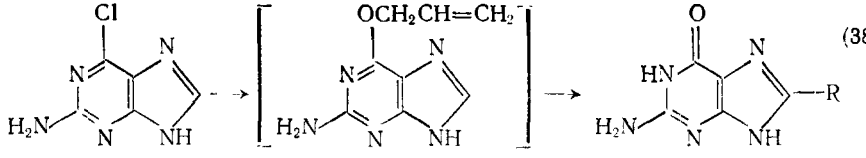
Для 2-амино-6-хлорпуринов типа (**167**) описано превращение,



(165) (166)

(37)

напоминающее перегруппировку Клайзена, в ходе которого происходит миграция аллильных групп от 6-*экзо*-*O*- в 6-*O*-алкенилгуанинах к C-8. Соединение (**167**) при действии аллильных алкоголятов превращается в 8-алкенилгуанин (**168**) [193] {схема (38)}; полагают, что процесс идет через двойной [3,3]-сигматропный сдвиг с участием C-5. Если положение 8 блокировано, то рассматриваемый сдвиг происходит к N-3 и N-7 [194].



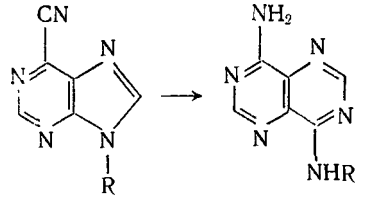
(167) (168)

R = $CH_2CH{=}CH_2$

(38)

Данные о расширении цикла в пуринах с образованием птеридинов суммированы в обзоре [7]; описано также образование

пиримидо[4,5-*d*]пиримидина (**170**) при дезацетилировании (**169**) [195] {схема (39)}.

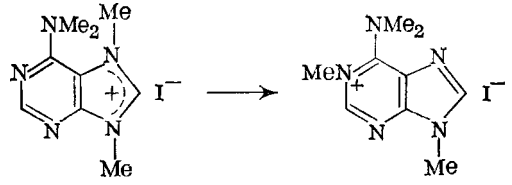


(39)

(**169**) R = три-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозил

(**170**) R = β-*D*-рибофуранозил

Многие алкилированные пурины в жестких условиях претерпевают перегруппировки, в ходе которых имеет место истинная миграция алкильных групп (а не кажущаяся, как в перегруппировке Димрота). Например, гидробромид 3-бензил-2-N-ацетилгуанина при нагревании в диметилацетамиде превращается в смесь 7- и 9-бензилизомеров. Хорошо известны сходные перегруппировки 6-N-ациладенинов, четвертичных солей (галогенидов), например превращение иодида (**171**) в иодид (**172**) {схема (40)}, а также миграции гликозидных групп (см. гл. 22.2). В случае четвертичных солей перхлорат оказался стабильным [196].



(40)

(**171**) (**172**)

### 17.5.14. ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ОКИСЛЕНИЕ ПУРИНОВ

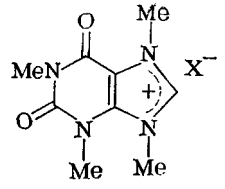
Хотя давно известно, что первичными продуктами электролитического восстановления пуринов на ртутном или свинцовом катоде являются 1,6-дигидропурины, их обычно получают каталитическим восстановлением или химическими методами.

Первый метод реально пригоден только для 6-незамещенных пуринов, так как гипоксантин, метилированные ксантины, аденин и гуанин не восстанавливаются. Продукты восстановления нестабильны: они окисляются воздухом, превращаясь вновь в пурины, гидролизуются до 5-амино-4-аминометилимидазолов, и их лучше всего выделять в виде ацетильных производных.

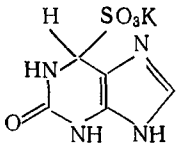
*N*-Алкилированные пурины, особенно с заряженными циклами, такие как (**173**), легко восстанавливаются борогидридом натрия, причем восстанавливается преимущественно заряженный цикл



с образованием дигидропроизводных [197, 198]. Первичными продуктами десульфуризации тиопуринов никелем Ренея также обычно являются дигидропурины.

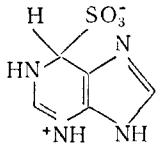


(**173**)

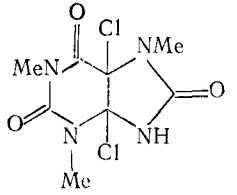


(**174**)

Хотя в общем пурины не проявляют склонности к ковалентной гидратации, для них наблюдались разнообразные реакции присоединения по 1,6-двойной связи, например барбитуровых кислот [199], резорцина и других ароматических соединений [200], а также гидросульфита калия, дающего аддукты типа (**174**) и (**175**).



(**175**)



(**176**)

Основной путь окисления пуринов включает первоначальную замену на кислород функций в положениях 6 и 8, что приводит к мочевым кислотам, и последующую атаку 4,5-двойной связи, в результате чего возникает 4,5-дигидроксимочевая кислота (**150**). Окончательный окислительный распад дает производные аллоксана или парабановой кислоты и мочевину.

Этот путь, по-видимому, обычен для электрохимического, биологического, индуцированного радиацией и химического окисления. Если последнее включает на первом этапе присоединение хлора по 4,5-связи с образованием, например, соединения (**176**), то возможны интересные дальнейшие превращения [2, p. 240 *et seq.*].

### 17.5.15. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АЗА- И ДЕЗАЗАПУРИНАХ

В данном разделе обсуждение моноаза-(2-, 4-, 5-, 6-, и 8-) и монодезаза- (1-, 3-, 7- и 9-) пуринов будет ограничено главным образом вопросами номенклатуры, нахождения в природе и синтеза с некоторыми (не исчерпывающими) подробностями химии этих соединений.

Что касается номенклатуры, то используемые в литературе и рефератах и нередко приводящие к путанице разнообразные

названия и методы нумерации будут заменены современными систематическими, которые приведены в Ring Index [202] или же приняты в настоящее время в Chemical Abstracts Index Guide (начиная с т. 76).

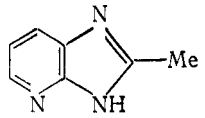
Большинство аза- и дезазапуринов были получены как аналоги природных пуринов с потенциальной антиметаболической активностью, однако заметный успех в этом направлении был достигнут только в случае 2-аза-, 7-дезаза- и 8-азааналогов, получение же 4-аза- и 6-азааналогов было ограничено трудностями их синтеза.

По своей биологической активности 1- и 3-дезазааналоги, повидимому, напоминают соответствующие имидазолы и в тех областях, где последние оказались полезными, был достигнут некоторый успех и для дезазааналогов (см. разд. 17.5.16 и 17.5.18).

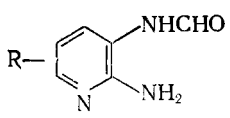
### 17.5.16. 1-ДЕЗАЗАПУРИНЫ

1-Дезазапурины являются производными системы имидазо[4,5-*b*]пиридина. Их нумерация указана на скелетной структуре (**177**). Насколько известно, они не встречаются в природе в отличие от 3-изомеров (см. разд. 17.5.18). В общем, они являются довольно сильными основаниями и более слабыми кислотами, чем бензимидазолы; соответствующие значения $pK_a$ для незамещенного соединения составляют 3,95 и 11,08.

(**177**)



(**178**)



(**179**)

Первый синтез 1-дезазапуринов принадлежит Чичибабину, который осуществил циклизацию 2,3-диаминопиридина (и его 5-хлорпроизводного) в кипящем уксусном ангидриде и получил с умеренным выходом производное 2-метилимидазо[4,5-*b*]пиридина (**178**) (с. в.) [203]. Далее в течение многих лет было сделано очень мало до тех пор, пока использование 98 %-ной муравьиной кислоты не позволило получить некоторые 2-незамещенные аналоги через 3-формилпроизводные (**179**) [204, 205]. Вскоре был получен полностью незамещенный аналог [206]. С тех пор этот метод стал наиболее широко используемым, причем циклизацию формамидопроизводного проводят в разных условиях: в присутствии щелочи, путем сухой перегонки с магнием, при нагревании или просто при кипячении диамина в муравьиной кислоте или в бутаноле в присутствии смеси муравьиной кислоты и *n*-толуолсульфокислоты.

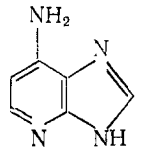
В рассматриваемых синтезах с успехом использовались соединения, имеющие в пиридиновом цикле такие заместители, как



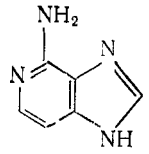
галоген в разных положениях, амино-, ацетамидо-, этоксикарбонил-, алкоксигруппы, гидроксиалкильные, арильные, нитрогруппы (в. в.), карбамоильную, сульфамоильную и алкилтиогруппы.

В других методах циклизации 2,3-диаминопиридинов с образованием 2-незамещенных производных использовались формальдегид и ацетат меди [207] (аналогично синтезу имидазолов по Виденхагену), этилортоформиат (сам по себе, с HCl или с $Ac_2O$), диэтоксиметилацетат, ДМФА/$POCl_3$ и диметилацеталь диметилформамида. В [207] рекомендовано использование дитиоформиата, однако в других случаях он оказался менее пригодным [208].

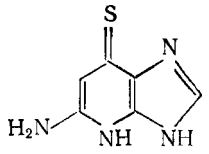
С помощью этих методов проведены синтезы таких аналогов природных пуринов, как 1-дезазагуанин [209], который был получен также при дезалкилировании 7-этоксианалога, и 7-аминоимидазо[4,5-*b*]пиридин (1-дезазааденин) (**180**) — через восстановление 7-нитропроизводного. Синтез последнего непосредственно из 2,3,4-триаминопиридина осложнен возможностью альтернативного замыкания цикла с образованием 4-аминоимидазо[4,5-*c*]пиридина, или 3-дезазапурина (**181**). Реакция изучена в присутствии диэтоксиметилацетата [210] и некоторых других циклизующих агентов, и показано, что она всегда приводит к смеси двух изомеров [211], хотя доминирует 1-дезазааналог. Прямым путем 7-аминопроизводное удается синтезировать с использованием формамидинацетата и триаминопиридина. 7-Тиоаналог (**182**) нельзя получить подобным образом, так как промежуточный тиопиридин (**183**) дает неспособное к перегруппировке тиазольное производное (**184**) {схема (41)}; не удается получить (**182**) и действием $P_2S_5$ на 7-оксоаналог. Это производное было, наконец, получено дезалкилированием 7-дифенилметилтиосоединения с помощью трифторуксусной кислоты [212].



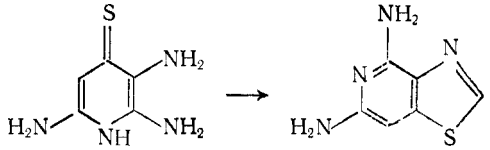
(**180**)



(**181**)



(**182**)



(**183**) (**184**)

(41)

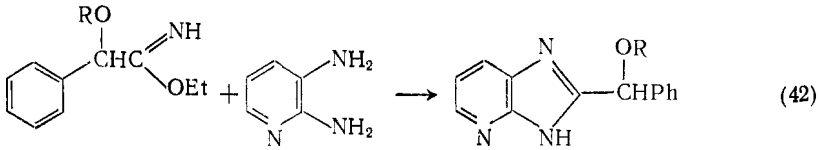
При использовании 2-(замещенных)амино- (алкил-, арил-, диалкиламиноалкил) -3-аминопиридинов получают 3-(замещенные)-имидазопиридины, в то время как 3-(замещенные)амино-2-аминопиридины дают соответствующие 1-замещенные аналоги. Эти

определенным образом замещенные соединения использовались как модели при установлении строения продуктов реакций алкилирования и гликозилирования (см. ниже).

Для получения 2-замещенных (алкил-, арил-, гетероциклил-) имидазо[4,5-*b*]пиридинов обычно нагревают диаминопиридин с соответствующей кислотой при высокой температуре или в присутствии полифосфорной кислоты при 170—200 °С [213]. К числу использованных кислот относятся ароматические (включая полиметоксибензойные), низшие и длинноцепные алкановые, арилуксусные, антраниловая, трифторуксусная, гетероциклические, гликолевая, бром- и аминокислоты (β-аланин); дикислоты, такие как янтарная [214] и стильбендикарбоновая-4,4′ [215], дают при использовании полифосфорной кислоты 2,2′-бисимидазопиридины с выходами от низких до средних.

Среди применявшихся производных кислот — ангидриды, метиловые и этиловые эфиры ароматических кислот, нитрилы (например, 1- и 3-изохинолинкарбонитрилы, хлорацетонитрил) и имидаты, в частности, фенилацетимидаты, гетероциклические карбоксимидаты и имидаты, получаемые из нитрилов миндальных кислот [216]. Примером использования последних может служить превращение иминоэфира (**185**) в дезазапурин (**186**) {схема (42)}. Полученные последней циклизацией 2-бензил- и α-гидроксибензилзамещенные дают при окислении с помощью $MnO_2$ 2-бензоилзамещенные соединения [216].

Использование хлорангидридов с триэтиламином или в некоторых случаях уксусного ангидрида приводит к 2,3-диациламинопиридинам, которые при пиролизе циклизуются в 2-алкилимидазопиридины. При нагревании 5-нитрофурфурола с 2,3-диаминопири-



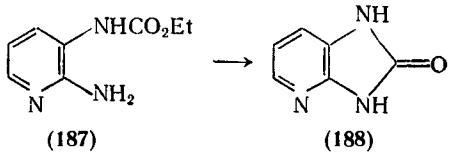
(42)

(185) (186) R = H, Ac

дином непосредственно получают 2-(5-нитрофурил)замещенное. Многие из этих методов позволили получить 1- и 3-алкилпроизводные из соответствующих *N*-замещенных 2,3-диаминопиридинов.

Реакции, аналогичные превращениям в ряду пурина, включают получение 2-тиопроизводных из 2,3-диаминопиридинов с использованием $CS_2$ [24, 217] (применяли также действие $CS_2$ в метаноле, пиридине или в присутствии KOH), реже — тиофосгена и HCl или щелочи, а также синтез 2-оксопроизводных с использованием фосгена [205], сплавлением с мочевиной при 180 °С (имеется много примеров) [217] или при реакции с карбонилдиимидазолом. Последний путь особенно удобен для циклизации 3-амино-2-ариламинопиридинов [218]. Описана циклизация 3-уретана (**187**) пиролизом при 160—165 °С, в результате с низким





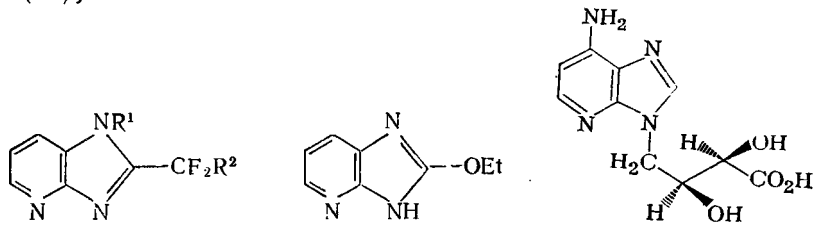
(43)

(187) (188)

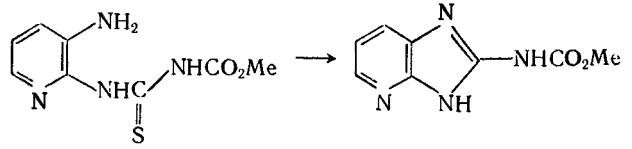
выходом образуется (**188**) [219] {схема (43)}.

Иным путем синтеза является восстановление заместителя в положении 3 пиридинового цикла (такого, как нитро- или арилазогруппа), которое может сопровождаться циклизацией с участием 2-ациламидогруппы и образованием 2-замещенного имидазопиридина. Метод применен для получения ряда 2-ди- или -трифторалкилпроизводных [220], например (**189**, $R^1$=H), обладающих гербицидными свойствами, причем частичное селективное восстановление нитрогруппы над палладиевым катализатором привело к 1-гидроксианалогам (**189**, $R^1$ = OH) [221] (с. в.—в. в.). Другой метод включает восстановление 2-(замещенного)амино-3-нитропиридина в присутствии 98 %-ной муравьиной кислоты. Таким путем получен аналог эритаденина (**190**), однако он оказался малоактивен как гипохолестеринемический агент [222].

Разнообразные примеры циклизаций 2,3-диаминопиридинов включают использование тетраалкилпирокарбонатов с образованием 2-алкоксипроизводных (**191**) [40] и обработку тиоурендосоединения (**192**) (из диамина и метоксикарбонилизотиоцианата) ацетатом меди в уксусной кислоте с образованием дезазапурина (**193**), обладающего антигельминтной активностью [223] {схема (44)}.



(189) (191) (190)



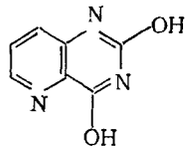
(44)

(192) (193)

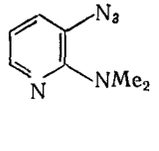
Среди других многочисленных способов получения имидазо[4,5-*b*]пиридинов следует упомянуть деградации по Гофману и Курциусу [224], соответственно амидов и азидов 2-аминопиридинкарбоновых-3 кислот, приводящие к 2-оксопроизводным.

Необычным является получение первого члена ряда (**196**,

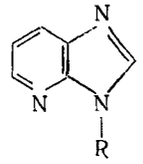
R = H) сужением цикла азахиназолина (**194**) при перегонке над цинковой пылью [225]. Термическое разложение 3-азидо-2-диметиламинопиридина (**195**) дает с невысоким выходом 3-метилзамещенное (**196**, R = Me), которое получают также при окислении 3-амино-2-метиламинопиридина пероксимуравьиной кислотой [226]. Циклизация *N*-хлорамидина (**197**) этанольным раствором KOH (или фотохимически) приводит к 2-(тиазолил-4)имидазопиридину (**199**) через нитрен (**198**) [227] {схема (45)}.



(**194**)

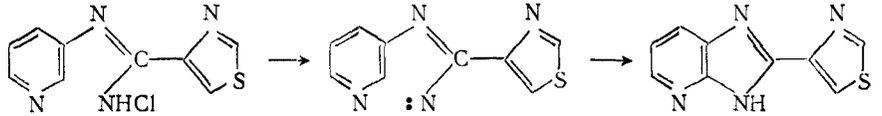


(**195**)



(**196**)

(45)

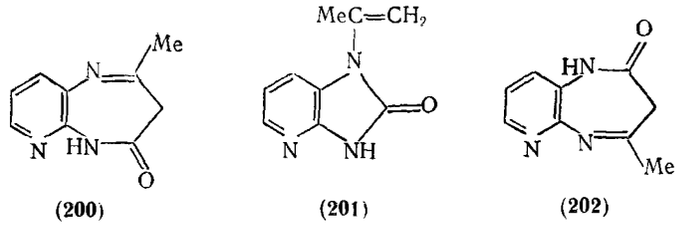


(**197**) (**198**) (**199**)

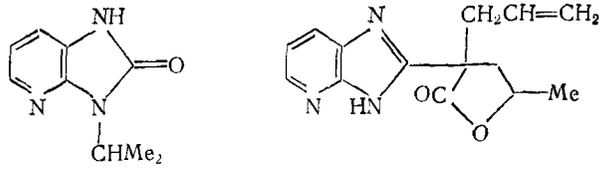
При кипячении 2,3-диаминопиридина с этилацетоацетатом в ксилоле происходит ряд интересных превращений, приводящих после перегруппировки первоначально образующегося диазепинона (**200**) к получению 1-изопропенилимидазопиридона-2 (**201**). Восстановление последнего дает 1-изопропилзамещенное соединение, отличающееся от заведомого изомерного 3-изопропилзамещенного, синтезированного из 3-амино-2-изопропиламинопиридина и фосгена. Если рассматриваемая реакция проводится с ацетоуксусным эфиром без растворителя, то сначала (в первые 15 мин) получается другой изомер диазепинона (**202**), дающий при восстановлении 3-изопропилимидазопиридон-2 (**203**), идентичный заведомому образцу, однако при дальнейшем нагревании (90 мин) соединение (202) перегруппировывается в (200) [228, 231]. Сходные реакции наблюдаются и с этиловым эфиром бензоилуксусной кислоты [229], а также с диаллилмалоновым эфиром, который дает в качестве конечного продукта имидазопиридиллактон (**204**) [230]. Среди других недавно описанных интересных реакций — превращение пурина (**205**) с малонодинитрилом в 5-аминоимидазо[4,5-*b*]пиридинкарбонитрил-6 (**206**) в результате первоначального раскрытия цикла и рециклизации дициановинильного интермедиата (**207**) [232] {схема (46)}, а также получение 2,3-дифенилимидазо[4,5-*b*]пиридина из пиридин-*N*-оксида (**208**) при реакции с *N*-фенилбензилимидохлоридом [233].

Две интересные фотохимические циклизации позволяют получить 1-гидроксизамещенное (**209**) облучением 3-нитропиридил-2-лейцина УФ-светом (290 нм) при pH 2 [234] и превратить

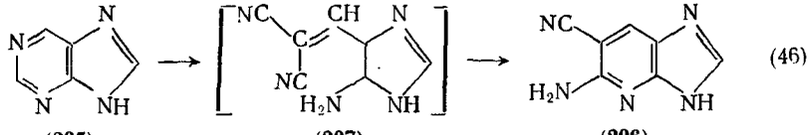




(**200**) (**201**) (**202**)

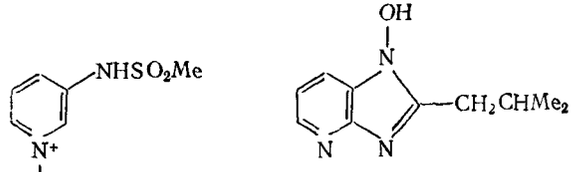


(**203**) (**204**)

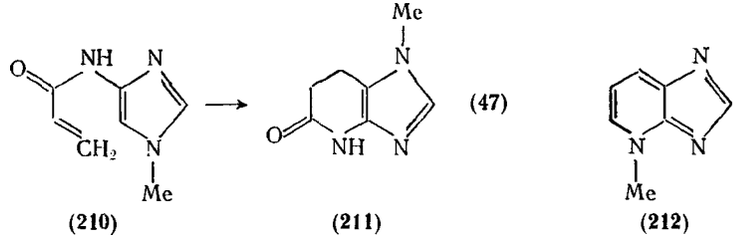


(**205**) (**207**) (**206**)

(46)



(**208**) (**209**)



(**210**) (**211**) (**212**)

(47)

(**210**) в тетрагидроимидазопиридон-5 (**211**) [235] {схема (47)}.

Моноалкилирование, осуществляемое действием метилнодида без растворителя при 150 °C или метилированием солей приводит главным образом к 3-алкилзамещенным, хотя в случае объемистых алкилов (например, бензила или диалкиламиноалкилов), вероятно в силу стерических взаимодействий, образуется немного 1-замещенных. Этот стерический эффект усиливается при наличии заместителя (Me, OH) в положении 2, когда при алкилировании или присоединении по Михаэлю образуются в основном 1-замещенные. Однако алкилирование свободного основания

избытком диметилсульфата в смеси уксусной кислоты и нитрометана при 90°С приводит преимущественно к 4-*N*-метилзамещенному (**212**) с примесью 3-метилзамещенного [236]. В случае 2-оксозамещенного образуется также 1,4-диалкилзамещенное в виде свободного основания.

1-Алкилзамещенные при действии метилгалогенидов подвергаются кватернизации по *N*-4, если это положение не дезактивировано присутствием нитрогруппы или атома хлора, когда образуется соль по положениям 1 и 3 [237].

При кватернизации 3-алкилзамещенных получают, по-видимому, снова по стерическим соображениям, 1,3-диалкилзамещенные [237], которые при окислении по Деккеру действием $K_3Fe(CN)_6$ превращаются в дизамещенные 2-оны [238]. Прямое окислительное алкилирование 7-аминопроизводного фурфуролом приводит к 1-дезазакинетину, который не обладает биологической активностью.

Продуктами гликозилирования в различных условиях являются главным образом 3-гликозиды (β- с небольшой примесью α-изомера). Однако 6-бромпроизводное превращается преимущественно в 1-гликозид [239], хотя 6-хлор- и 7-бромзамещенные ведут себя нормально да и само 6-бромпроизводное, как утверждалось ранее, дает 3-изомер [240]. Эти разногласия могут быть вызваны неверной идентификацией продукта и, возможно, требуют повторного исследования.

Ацилирование ангидридами, хлорформиатами или активными сложными эфирами приводит к смесям 1- и 3-изомеров; как и при алкилировании, при отсутствии заместителя в положении 2 преобладает 3-изомер. Аминопроизводные, как и в случае пуринов, подвергаются моно- или диацилированию по экзоциклической аминогруппе. Реакция Манниха также протекает по положению 3.

Нитрование и галогенирование обычно направляются в положение 6, но при наличии 2-оксогруппы образуется 5-нитрозамещенное [241].

*N*-Оксидная группа вводится в положение 4; образующиеся 4-оксиды перегруппировываются при действии оксихлорида фосфора в продукты, содержащие хлор в кольце [242]. 1-Оксиды получают циклизацией (см. выше), их восстанавливают каталитически или с помощью тионилхлорида с диметилформамидом в N-незамещенные производные.

Алкильные группы в положении 2 являются активированными; они окисляются до альдегидных групп действием $SeO_2$, и по ним идет конденсация с альдегидами, приводящая к 2-стирильным производным.

Атомы галогена в положениях 5 или 7 подвижны в реакциях нуклеофильного замещения или гидрирования, например при синтезе 1-дезазаизогуанина [243], но атом хлора в положении 6 заменяется на аминогруппу с трудом [244]. Попытка аминирования



по Чичибабину не удалась [245]. Водородный обмен протекает по положению 2 через илидный интермедиат [246].

1-Дезазапурины не проявляют склонности к легкому раскрытию кольца.

Изучение таутомерии показывает преобладание 3*H*-формы [247]; при наличии 2-оксо- и 2-тиоксогрупп соответствующие соединения существуют в этой форме. 2-Аминозамещенные существуют предпочтительно в аминоформе [248].

Проведены измерения УФ-спектров, дипольных моментов и спектров ЯМР, причем последние служат для определения положения заместителей и конфигурации аномеров в случае гликозидов.

Хотя для 1-дезазапуринов описаны разнообразные типы биологической активности, наибольший интерес они, по-видимому, могут представить как гербициды, фунгициды, антигельминтики, анальгетики, противовоспалительные, бактерицидные, а также фотографические противовуалирующие агенты.

Имеются два кратких обзора, посвященных отдельным вопросам химии 1-дезазапуринов [7, 249].

### 17.5.17. 2-АЗАПУРИНЫ

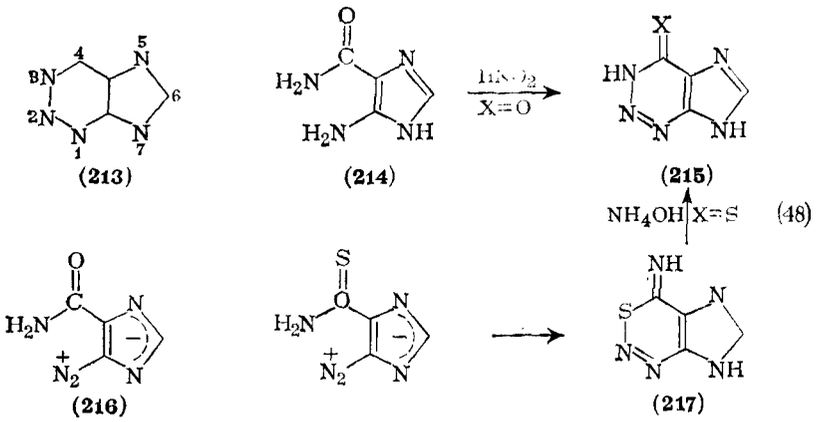
2-Азапурины, или имидазо[4,5-*d*]-1,2,3-триазины нумеруются, как указано для структуры (**213**). Среди них также неизвестно ни одного природного соединения. Это слабо кислые соединения, мало или совсем не проявляющие свойств оснований.

В противоположность разнообразию путей получения 1-дезазапуринов, в основе синтеза 2-азапуринов лежит одна реакция — диазотирование производных 5(4)-аминоимидазола и циклизация с участием соседнего заместителя в положении 4(5) {схема (48)}, например соединение (**214**) превращается в 2-азапурин (**215**). Иногда используется устойчивое диазопроизводное (**216**). Подобные реакции в случае вицинальных триазолов приводят к 2,8-диазапуринам.

Если в положении 4 находится карбоксиамидная группа, то получается имидазотриазинон-4 (**215**, X = O). Соответствующий карбоксамидин превращается в 4-аминопроизводное, а ацетоксим — в 4-метилзамещенное, в то время как из тиоамида после перегруппировки первоначально образующегося тиадиазина (**217**) под действием аммиака получают 4-тион [250].

В рассматриваемой реакции часто использовали N-гликозилимидазолы для получения 2-азапуриновых нуклеозидов, как 5-, так и 7-изомеров. α и β-Аномеры получают через подходящим образом замещенные имидазольные интермедиаты, для идентификации используют спектроскопию ЯМР. В этих случаях циклизацию лучше всего проводить при —25 °С [251].

Использование имидазолов с заместителями в положении 2 как имеющимися уже в исходных соединениях (2-Me, 2-OH), так

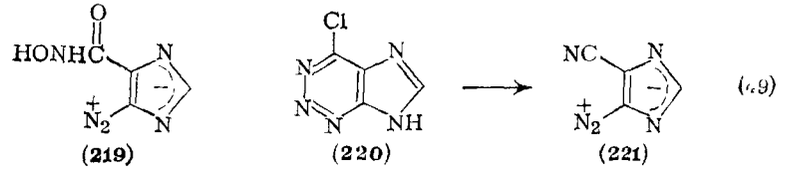


(213) (214) (215) (216) (217)

(48)

и вводимыми на промежуточной стадии синтеза (бромированием или нуклеофильным замещением [252]), приводит к 6-замещенным имидазотриазинам.

Если исходное соединение имеет заместители при атоме азота, то получают соответствующие *N*-замещенные производные 2-азапуринов. Например, *N*-замещенные карбоксамиды дают 3-замещенные имидазотриазины, в частности при попытках сульфуризации или дезаминирования диазосоединения (**219**) действием соответственно $Na_2S_2$ или гидразина получают 3-оксиды [253].



(219) (220) (221)

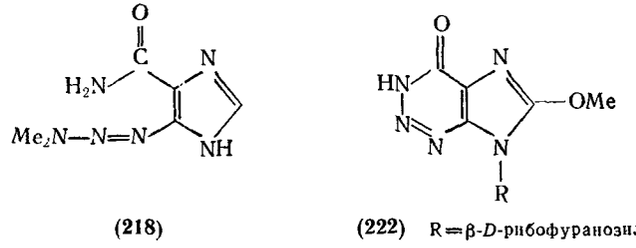
(49)

При облучении 5-триазенилимидазолкарбоксамида-4 (**218**) происходит фотохимическая циклизация [254].

Прямое гликозилирование 2-азапуринов применяют редко; при использовании цианида ртути и бромированного сахарида из 4-метилтиопроизводных, по-видимому, получаются 7-β-нуклеозиды. Последние, однако, обычно получаются из имидазольных интермедиатов.

*N*-Окисление происходит главным образом в положении 1 с небольшой примесью другого изомера, 3-*N*-оксиды чаще получают циклизацией имидазол-4-карбоксамидоксимов и 4-кетоксимов [255]. Имеется сообщение об *N*-аминировании в положении 7 с использованием реагента Краузе. Циклизацией *N*-аминоимидазолов получены также 7-аминопроизводные [256].

В случае тио- и метилтиопроизводных, используемых, например, при синтезе аналогов пуромицина, нуклеофильное замещение происходит в положения 6 и 4. Однако в случае 4-хлорпроизводных имеет место раскрытие цикла с образованием цианоимидазолов, например (**220**) превращается в (**221**) [257] {схема (49)}. При восстановлении 6-замещенных имидазотриазинонов-4, например (**222**), в присутствии никеля Ренея цикл раскрывается иначе и образуются 5-амино-2-замещенные имидазолкарбоксамиды-4 [252].



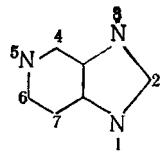
(218) (222) R = β-*D*-рибофуранозил

2-Азапурины, в частности нуклеозиды, обладают значительной противоопухолевой активностью, хотя и меньшей, чем 8-производные [7]. Они проявляют также некоторое бактерицидное действие и другие виды активности.

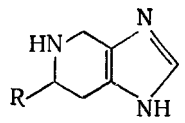
### 17.5.18. 3-ДЕЗАЗАПУРИНЫ

3-Дезазапурины являются производными циклической системы имидазо[4,5-*c*]пиридина, их нумерация приведена на скелетной структуре (**223**). Для незамещенного основания значения $pK_a$ составляют 6,10 и 10,88. В отличие от 1-дезазапуринов некоторые представители этой группы встречаются в природе. 6-Карбоксипроизводное спинацин (**224**; R = $CO_2H$) выделен из зеленых листьев шпината [259а], а также из кожных желез и печени некоторых акул и амфибий, например *Acanthias vulgaris, Leptodactylus pentadactylus, Salamandra maculosa* и др. [260, 261], наряду с продуктом декарбоксилирования — спинацеамином (**224**, R = H), строение которого было доказано рентгеноструктурным анализом. Другими важными природными имидазо[4,5-*c*]пиридинами являются соединения из группы стрептотрициновых антибиотиков [262], такие как стрептотрицин А (**225**), рацемицин, цитромицин и т. д. Они являются 2-аминогликозильными производными системы 6-гидрокси-4-оксогексагидроимидазо[4,5-*c*]пиридина. Полностью доказано строение стрептотрицинов A—F, X [263].

Ранние способы построения рассматриваемой циклической системы подобны предполагаемому в настоящее время биогенетическому пути синтеза спинацина. Последний был получен с высоким выходом из гистидина и метилаля с HCl при 100 °C [264] или (позднее) из гистидина и формалина [264а]. Аналогично из гистамина [265] синтезирован спинацеамин, в то время как *N*-метилгистидин дал 5-*N*-метилкарбоновую-6 кислоту [265а]. Из других альдегидов, включая пиридоксаль [266], и гистамина были получены 4-замещенные спинацеамины [267] (**227**; $R^2$ = H) через

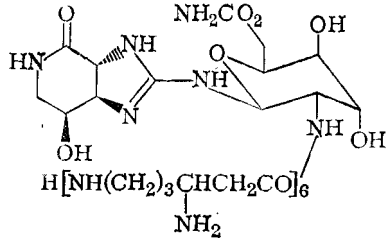


(223)

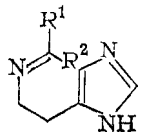


(224)

(227)



(225)



(226)

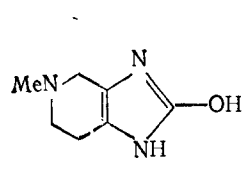
промежуточные шиффовы основания (**226**), выделенные в мягких условиях в случае ароматических альдегидов [268]. С кетонами образуются 4,4-дизамещенные производные (**227**; $R^1,R^2$ = Alk, Ar) [267].

В более современных синтезах используют реакцию 4-(диметиламинометиленаминометил)имидазола с метилалем и HCl, приводящую к производным *N*-метилспинацеамина [265]. Спинацеамины образуют комплексы с ионами $Cu^{2+}$ и $Ni^{2+}$ [269]. К другим синтезам на основе имидазолов относятся получение 5-*N*-метил-2-оксопроизводных (**228**) из 2-гидроксигистамина при восстановительном алкилировании (Pd/C) формальдегидом в метаноле, а также циклизация 5-(*N*-алкил-*N*-диалкоксиэтиламинометил)-1-бензил-2-метилимидазолов в присутствии кислоты с образованием 5-*N*-алкил-3-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-7-гидрокси-2-метилимидазо[4,5-*c*]пиридинов, например (**229**).

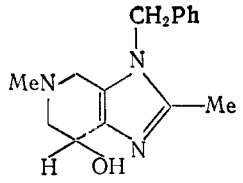
Наконец, ряд недавних публикаций посвящен синтезу 3-дезазапуринов из 4-цианоимидазол-5(4)-ацетонитрилов. Родоначальное соединение дает с 48 % HBr 6-амино-4-бромпроизводное (**230**, R = Br) [270], которое можно превратить при действии обычных реагентов в 4-тио- и -селенопроизводные, в то время как соответствующий карбоксамид со щелочью дает 6-амино-4-оксоаналог (3-дезазагуанин) (**230**, R = OH) [271], являющийся антиметаболитом; из этоксикарбонилацетамида (**231**) образуется 4,6-диоксосоединение. При использовании 4-карбоксамидоимидазол-5-ацетонитрилов с гликозильным заместителем в положении 1 получают 6-амино-4-гидрокси-1-β-*D*-рибофуранозиды (3-дезазагуанозины); из изомерных 1- и 3-гликозидов 4-метоксикарбонилимидазол-5-ацетонитрила и аммиака образуются, соответственно, 6-амино-4-оксо-1- и -3-нуклеозиды [272].

Большинство имидазо[4,5-*c*]пиридинов получено из пиридиновых предшественников, и методы синтеза в большинстве случаев

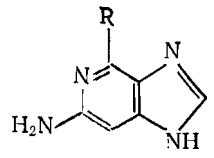




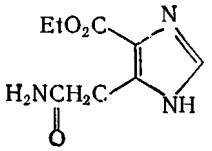
(228)



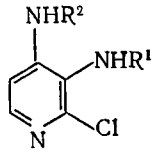
(229)



(230)



(231)



(232) **а** ($R^1$ = H, $R^2$ = Ac)
**б** ($R^1$ = Ac, $R^2$ = H)

сходны с использованными (см. разд. 17.5.16) для получения соответствующих 1-дезазапуринов за исключением того, что исходные соединения представляют собой изомерные 3,4-диамино- или замещенные аминопиридины.

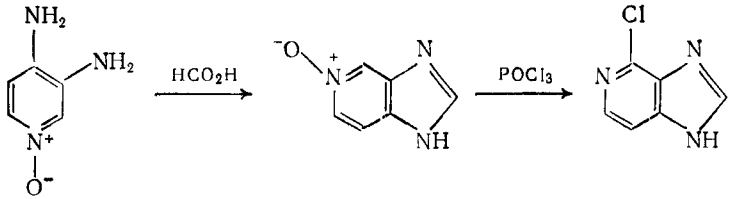
Ранее для получения 2-алкил- или арилпроизводных имидазо[4,5-*c*]пиридинов использовали синтез Виденхагена из альдегидов или шиффовых оснований и ацетата меди [273]. Большое число разнообразных 3,4-диаминопиридинов (включая соединения, содержащие в качестве заместителей гидрокси-, галоген-, алкил-, нитро-, амино-, ациламино-, сложноэфирную и амидную группы) циклизовали в присутствии муравьиной кислоты; из 4-алкиламино-3-аминопиридинов и 3-алкиламино-4-аминопиридинов получали соответственно 1- и 3-алкилзамещенные.

Циклизация с тиомуравьиной кислотой оказалась менее удовлетворительной; напротив, хорошие результаты достигнуты при использовании этилформиата с уксусным ангидридом. В присутствии одного уксусного ангидрида или в смеси с этилортоацетатом получают 2-метилзамещенные, которые являются также продуктами циклизации моноацетил-3,4-диамино-2-хлорпиридинов (**232**) действием полифосфорной кислоты [274].

Использовали также гликолевую, фенилуксусную, трифторуксусную и хинолинкарбоновую-2 кислоты. Из нитрилов применяли хлорацетонитрил, а также 2,2′-бипиридил- и фенантролинкарбонитрилы, исходя из которых получены соединения, применяемые в колориметрическом анализе ионов металлов [275]. Применяли также амидины (удобные в случае галогенпроизводных) и иминоэфиры, в частности производные фенилуксусной кислоты и ее α-гидроксизамещенных (см. также разд. 17.5.16), а также карбонилдиимидазол [276] и дисульфид углерода — для получения соответственно 2-онов и 2-тионов.

Интересно использование *N*-оксида 3,4-диаминопиридина (**233**),

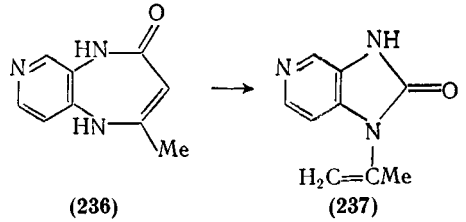
из которого с муравьиной кислотой получают 5-*N*-оксид (234) [277], перегруппировывающийся при кипячении с оксихлоридом фосфора (с. в.) и дающий 4-хлорпроизводное (235) {схема (50)}. Взаимодействие последнего при 160—170 °С с аммиаком в присутствии сульфата меди приводит к тому же 4-аминопроизводному, которое выделено в качестве минорного компонента из смеси изомеров — продуктов реакции 2,3,4-триаминопиридина с муравьиной кислотой (см. разд. 17.5.16) [211, 277]. Подобные превращения описаны для 5-оксидов 1- и 3-нуклеозидов [278], однако в этих случаях аминирование протекало значительно легче.




(50)

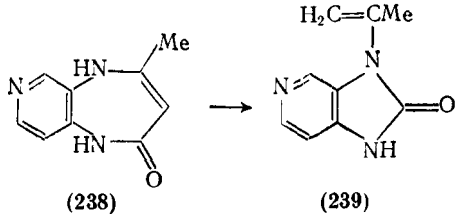
(233) (234) (235)

Другой реакцией, подобной описанной для [4,5-*b*] ряда, является взаимодействие с этилацетоацетатом в толуоле или ксилоле, приводящее в этом случае только к одному изомеру пиридодиазепинона (236), который при плавлении превращается в изопропенилимидазо[4,5-*c*]пиридон-2 (237) [279] {схема (51)}. Циклизацией в присутствии основания соответствующего пиридиламинокротоната был синтезирован другой изомер диазепинона (238), который при плавлении дает изомерный изопропенилимидазопиридон (239) {схема (52)}.




(51)

(236) (237)

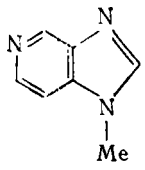



(52)

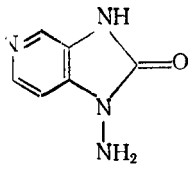
(238) (239)

Из других синтезов отметим термическую циклизацию 3-азидо-4-диметиламинопиридина, приводящую к *N*-метил-3-дезазапурину (240) [226], и образование 1-аминоимидазо[4,5-*c*]пиридина (241) при перегруппировке с сужением цикла этилового эфира 2-(3-аминопиридил-4)гидразинкарбоновой кислоты [280].

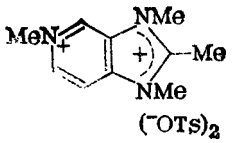





(240)




(241)



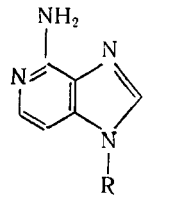

(242)

Попытки алкилирования 2-метилтио- и 4-метилтио-6-хлоримидазо[4,5-*c*]пиридинов диазометаном или метилиодидом в присутствии щелочи привели к смеси N-1-, N-3- и N-5-метилзамещенных [281]. Многие 1- и 3-монометилзамещенные были получены циклизацией заранее синтезированных производных метиламинопиридинов (см. выше). Аналог с метильной группой в положении 2 гладко метилируется метилиодидом или диметилсульфатом в присутствии щелочи с образованием 1,2-диметилзамещенного продукта. Последний с избытком метилтозилата при 140 °С дает дичетвертичный 1,2,3,5-тетраметилированный дитозилат (242), 2-метильная группа которого очень реакционноспособна, например в отношении альдегидов [282], а также при взаимодействии с триэтилортоформиатом в нитробензоле, приводящем к полиметиновым красителям [283]. Бензилирование 2-замещенных имидазо[4,5-*c*]пиридинов, как и имидазо[*b*]пиридинов, происходит преимущественно по N-3, однако в небольшой степени наблюдалось и N-5-бензилирование [284].

С другой стороны, получение гликозидов изучалось значительно шире. Согласно первоначальным данным, сам имидазо[4,5-*c*]пиридин (в виде соли с $HgCl_2$) образует с низким выходом 3-β-*D*-рибофуранозид с защищенным галогеноуглеводным остатком [240], однако дальнейшее исследование показало, что этот продукт является смесью равных частей 1- и 3-нуклеозидов [278]; 4-хлораналог ведет себя сходным образом. Поэтому можно сомневаться в селективном получении 3-рибозидов с использованием цианида ртути, бромуглевода и нитрометана [285]. Однако в других публикациях отмечалось, что гликозилирование с использованием солей ртути может приводить к образованию необычных производных.

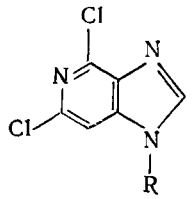
В случае 7-нитрозамещенного (в виде соли с $HgCl_2$) получена смесь неидентифицированных продуктов [240]. С другой стороны, метод сплавления с ацетилуглеводом с использованием производных дезоксисахаров позволяет получить из 4-хлорзамещенного (в виде основания) в качестве главного продукта 4-хлор-1-N-гликозид [286]. Последний после восстановления 4-гидразинозамещенного дает 4-аминопроизводное, например аналог 3-дезоксиаденозина (243). С использованием цианида ртути из 4-хлорзамещенного также получены 1-гликозиды [274, 287]. Из 4-метилтио- и 4-ациламинозамещенных также получены 1-гликозиды, но прямое гликозилирование 4-гидрокси- и 4-аминопроизводных

оказалось невозможным [288]. Из 4,6-дихлорпроизводного при использовании метода триметилсилилирования [289] получен (с. в.) 1-гликозид с небольшой примесью 3-изомера, как и в случае 6-амино-4-бромпроизводных, в то время как из 2-метилимидазопиридина получены исключительно 3-гликозиды [290]. Однако в случае 4-хлор-2-метилзамещенных оснований продуктами были главным образом 1-гликозиды [274].

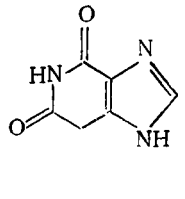


R = β-*D*-рибофуранозил

**(243)**



**(244)**



**(245)**

Другим примером электрофильного замещения 2-незамещенного аналога является реакция с серой при сплавлении, приводящая с хорошим выходом к 2-тиоксопроизводному, которое можно десульфуризовать азотной кислотой [291].

Ацетилирование 4-аминопроизводных происходит по экзоциклической аминогруппе, образование *N*-оксида — по N-5 [277], в то время как нитрование незамещенного или 1-метилимидазо[4,5-*c*]пиридонов-2, как полагают, приводит к 4-нитропроизводным, подвергающимся нуклеофильной атаке при действии HCl или HBr с образованием 4-хлор- или 4-бромпроизводных [292]. Соединения с метильной группой в положении 2, особенно если они имеют в положении 1 алкильную, бензильную или арильную группу, окисляются $SeO_2$ до альдегидов, которые могут быть превращены в нитрилы (через оксимы) или в производные акриловой кислоты [293]. Хотя хлор в положении 4 относительно мало активен в реакции с аммиаком, которая требует применения катализатора и высокой температуры, процесс облегчается при наличии гликозильных заместителей (см. выше). Амины, такие как анилин, также легче вступают в реакцию. Например, 4,6-дихлор-1-нуклеозид (**244**) образует 4-амино-6-хлорзамещенное при 110 °C без катализатора [294]; легко протекают реакции и с некоторыми другими нуклеофилами (гидразин, тиомочевина, NaSH, NaOEt, амины) [289]. Последующее восстановление хлора в положении 6 приводит к 4-замещенным имидазопиридинам, включая 3-дезазааденозин [294]. При взаимодействии 4-хлор-1-гликозида с фурфуриламином получен 3-дезазакинетин, который оказался неактивным как цитокинин [295].

Использование спектроскопии ЯМР оказалось полезным при установлении строения продукта реакции гистидина с пиридоксалем [296], при изучении строения стрептотрициновых антибиотиков, строения и конформаций имидазопиридиновых нуклеозидов

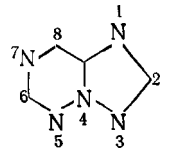


(см. выше), а также при исследовании таутомерии 4,6-дигидроксипроизводного (**245**), которое, как было показано, существует в диоксоформе [297].

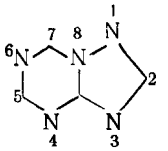
Измерены значения $pK_a$ ряда имидазо[4,5-*c*]пиридинов с атомами галогена, оксо-, тиоксо- и метилтиогруппами в качестве заместителей [281]. Методом МО проведены расчеты энергий взаимодействия пар оснований, содержащих 3-дезазапуриновые основания [298], и обсуждены кодирующие свойства 3-дезазааденинов. Помимо встречающихся в природе антибиотиков ряда имидазо[4,5-*c*]пиридина, эти соединения проявляют также анальгетическую, гербицидную, противовоспалительную, противоопухолевую, антивирусную и другие виды активности [7].

### 17.5.19. 4-АЗАПУРИНЫ

4-Азапурины, или *сим*-триазоло[5,1-*f*]-*асим*-триазины нумеруются, как указано для скелетной структуры (**246**). О них имеется только одно упоминание в патенте [300], однако оно, по-видимому, неверно и связано с опечаткой в оригинале, так что истинные 4-азапурины еще не синтезированы.



**(246)**

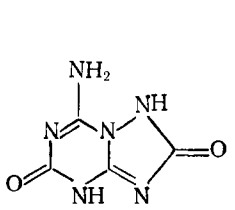


**(247)**

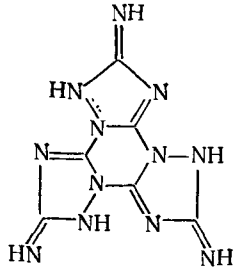
### 17.5.20. 5-АЗАПУРИНЫ

5-Азапурины — это *сим*-триазоло[1,5-*a*]-*сим*-триазины, их нумерация приведена в структуре (**247**). Данных об их нахождении в природе, по-видимому, нет; эти соединения известны с 1912 г., когда Гофман и Эрхарт [301] получили производное (**248**) при окислении с помощью $KMnO_4$ пирогуаназола — тетрациклического продукта (**249**), образующегося при реакции дициандиамина и гидразина. При использовании щелочной перекиси водорода было получено диаминопроизводное (**250**). Других работ в этой области не было до недавнего времени, когда был получен 5-азааденин (**251**) [302]. Этот синтез, осуществленный при взаимодействии комплекса цианамида кальция и лимонной кислоты («темпозил») с *N*,*N*′-бис-(*сим*-триазолил-3)формамидином (**252**) (получен из 3-амино-*сим*-триазола и этилортоформиата), протекает через 3-цианамидометиленамино-*сим*-триазол. В большинстве последующих синтезов в качестве промежуточных соединений также использовались производные *сим*-триазола. Реакция 3-амино-*сим*-триазола с цианатом калия привела к 5-амино-*сим*-триазолкарбоксиамиду-1, при взаимодействии которого с этилортоформиатом получен 5-азагипоксантин — 6,7-дигидро-7-оксо-[6*H*]-*сим*-триазо-

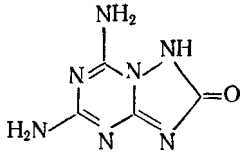
ло[1,5-*a*]-*сим*-триазин (253) [302]. Продуктом алкилирования этого соединения диметилсульфатом или диазометаном было 7-гидрокси-6-метилзамещенное, которое при действии щелочи превращается с расщеплением цикла в *N*-метиламид 3-формиламино-*сим*-триазолкарбоновой-1 кислоты. Последующий гидролиз в присутствии HCl привел к 3-амино-*сим*-триазолу [302]. Аналогично, при использовании в качестве циклизующего агента мочевины получен 5-азагуанин [303].



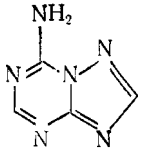
(248)



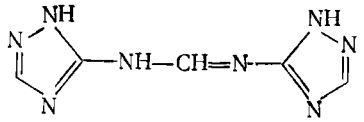
(249)



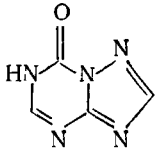
(250)



(251)



(252)

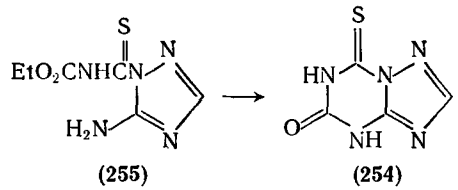


(253)

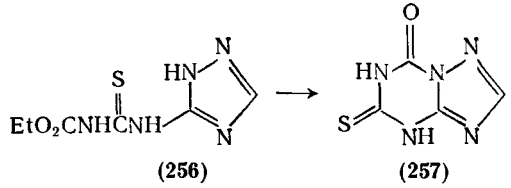
Описано получение с высоким выходом 5-гидрокси-7-тиоксопроизводного (254) циклизацией при действии водной щелочи 1-этоксикарбониламинотиоформил-*сим*-триазола; позднее реакция была распространена на 5-замещенные триазолы. При алкилировании этих 5-азапуринов получены 7-метилтиопроизводные, а при раскрытии цикла с помощью HCl — 5-замещенные 3-тиоуреидо-*сим*-триазолы [304]. Однако позднее эти результаты были пересмотрены. Американскими авторами было показано [305], что при взаимодействии этоксикарбонилизотиоцианата с 3-амино-*сим*-триазолом в зависимости от условий могут получаться различные изомеры (255) или (256), и при циклизации последних образуются изомерные 5-азапурины, соответственно (254) и (257) {схемы (53), (54)}. Аналогично, при разных условиях реакции в случае метилизотиоцианата образуются соответствующие изомерные *N*-метил-*сим*-триазолы, один из которых в результате циклизации действием диэтоксиметилацетата при низкой температуре был превращен в *N*-метил-5-азатиопурин (258). Из последнего при окислении хлором получен тот же оксо-*N*-метил-5-азапурин, что и при использовании вместо метилизотиоцианата KCNO и последующих циклизации и метилировании продукта реакции. Сходные результаты сообщали и другие авторы [306], которые получили только изомер (257) (образующийся из полученного,



более стабильного интермедиата) при нагревании в пиридине или в вакууме при 100 °C. Обе группы исследователей изучали последующее метилирование указанных продуктов по N-6, а также расщепление в щелочных и кислых условиях, приводящее к 5-тиоуреидо-*сим*-триазолам.

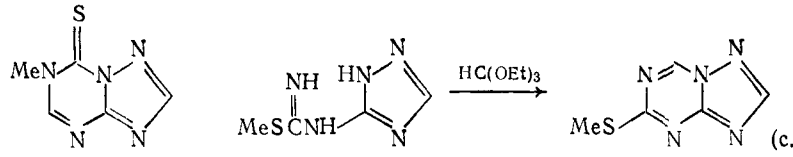


(255) (254) (53)



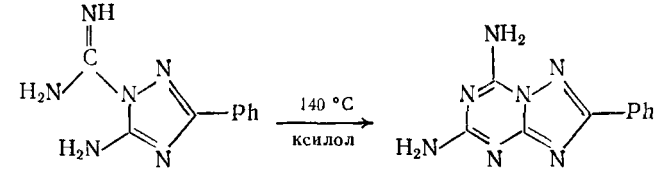
(256) (257) (54)

Родственные 3-замещенные *сим*-триазолил-5-изотиомочевины, полученные из указанных выше тиомочевин метилированием метилгалогенидом в присутствии основания, быстро циклизуются при действии этилортоформиата с образованием 2-замещенных 5-алкилтиоаналогов, например (259) {схема (55)}.



(258) (259) (55) (с. в.—в. в.)

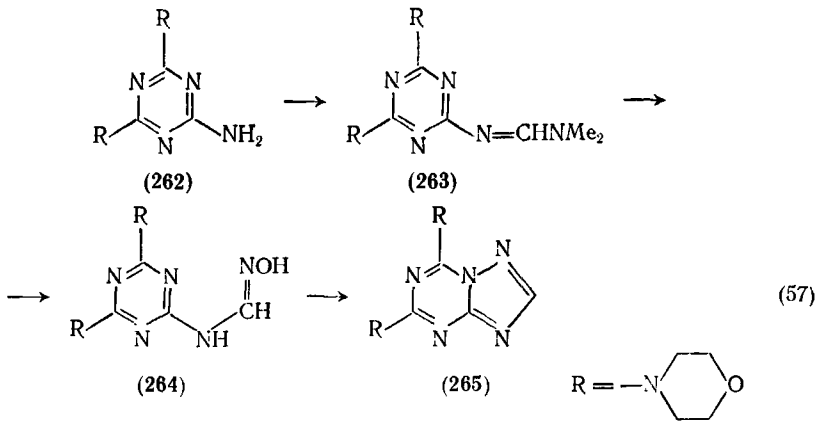
Другие подходы включают 1-гуанилирование 3-амино-*сим*-триазола 1-гуанилбензотриазолом с последующей циклизацией действием этилортоформиата или 100 % муравьиной кислоты, что приводит к 2-замещенным 7-амино-*сим*-триазоло[1,5-*a*]-*сим*-триазинам. При кипячении в ксилоле промежуточного 3-фенил-*N*-амидина (260) получен 2-замещенный 5,7-диамин (261) [308] {схема (56)}.



(260) (261) (56)

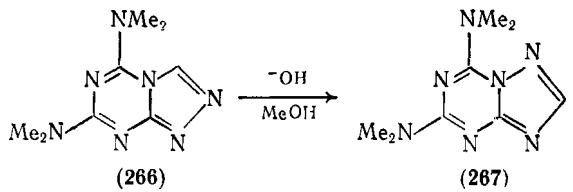
Интересный синтез 5-азапуриновой системы из производного *сим*-триазина использует в качестве исходного вещества димор-

фолиноамин (262), который при действии диметилацеталя диметилформамида превращается в диметиламинометиленаминозамещенное (263). Обработка последнего гидроксиламином и последующая циклизация оксима (264) действием полифосфорной кислоты приводят к 5,7-бис(морфолино)замещенному (265) [309] {схема (57)}.



(262) (263) (264) (265) (57)

Наконец, вопреки основанному на низкой электронной плотности в положении 7 (по данным расчетов методом МО) предсказанию о вероятности перегруппировки Димрота для 5-азапуринов [310], это, по-видимому, не так, поскольку два представителя ряда 5-азапурина, наоборот, получены перегруппировкой Димрота других циклических систем. Во-первых, циклодегидратация 2-ацилгидразино-*сим*-триазинов приводит к *сим*-триазоло[4,3-*a*]-*сим*-триазинам, например (266); последние в результате перегруппировки Димрота превращаются в изомерные *сим*-триазоло[1,5-*a*]-*сим*-триазины, например (267) [311] {схема (58)}. Во-вторых 2,6-бис(диметиламино)-7-метилтио-*сим*-триазоло[4,3-*a*]-*сим*-триазин при взаимодействии с пиперидином (или анилином) претерпевает перегруппировку Димрота и дает 5-диметиламино-7-пиперидино-2-метилтио-*сим*-триазоло[1,5-*a*]-*сим*-триазин [315], строение которого доказано рентгеноструктурным анализом.



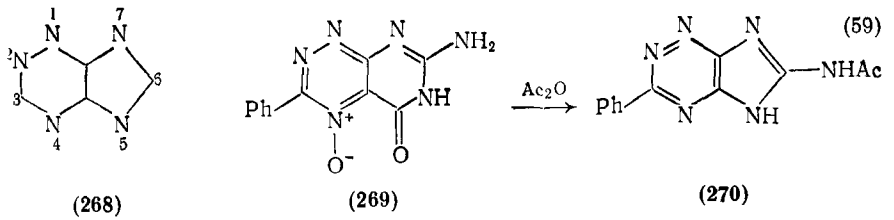
(266) (267) (58)

Что касается биологической активности 5-азапуринов, то имеются данные лишь об их цитостатических свойствах и действии на центральную нервную систему.

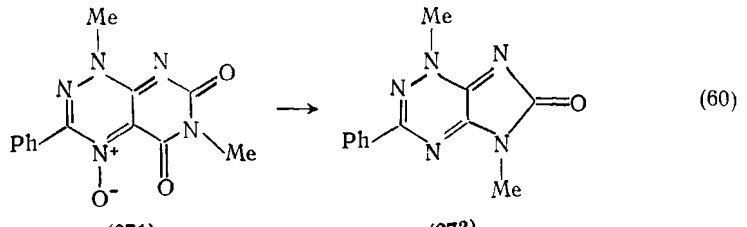


## 17.5.21. 6-АЗАПУРИНЫ

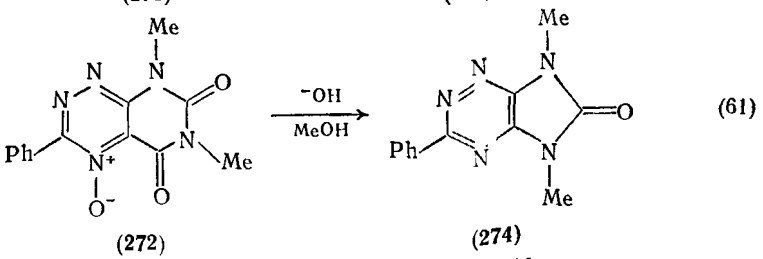
6-Азапурины, или имидазо[4,5-*e*]-*асим*-триазины нумеруются, как показано на скелетной структуре (268). Они не встречаются в природе, и имеются лишь два сообщения об их получении. В обоих случаях используется сужение цикла в производных 7-азаптеридина. В первом из синтезов 2-амино-6-бензилиденгидразино-4-гидроксипиримидины при окислительном нитрозировании действием нитрита натрия и диэтилазодикарбоксилата в уксусной кислоте превращаются в 3-замещенные пиримидо[5,4-*e*]-*асим*-триазин-4-оксиды, например (269), которые далее переводят в 6-ацетамидоимидазо[4,5-*e*]-*асим*-триазины (270) {схема (59)}. Такая же перегруппировка известна для природных 4-оксидов токсофлавина (271) и фервенулина (272), которые



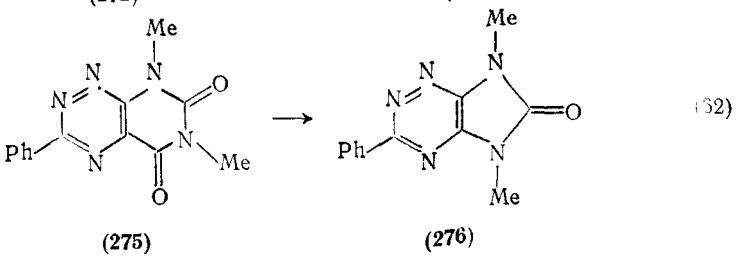
(268) (269) (270) (59)



(271) (273) (60)



(272) (274) (61)

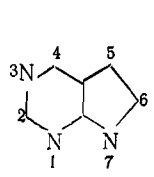


(275) (276) (62)

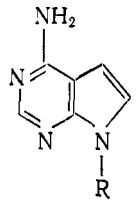
дают соответственно (273) и (274) {схемы (60), (61)}. Это превращение протекает, как считают, по типу бензиловой перегруппировки. Во втором синтезе 1,3-диметил-6-фенил-7-азалюмазин (275) при кратковременном нагревании при 60 °С в 10 %-ном спиртовом растворе гидроксида натрия превращается в 5,7-диметил-3-фенилимидазо[4,5-*e*]-*асим*-триазинон-6 (276) [314] {схема (62)}.

### 17.5.22. 7-ДЕЗАЗАПУРИНЫ

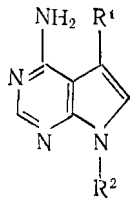
7-Дезазапурины, или пирроло[2,3-*d*]пиримидины нумеруются, как показано в (277). Они являются важным классом соединений, причем особенно хорошо изучена химия двух антибиотиков — туберцидина (спарсомицина) (278), выделенного из *Strep. tubercidicus* или *S. sparsogenes*, и тойокамицина (сангивамицина (279а, б) из *S. toyocaensis*, которые обладают значительной антилейкемической активностью. Среди других 7-дезазапуринов, встречающихся в природе, аналог *S*-аденозилметионина (280) и редко встречающийся рибонуклеозид Q (281), компонент кодона транспортной РНК из *E. coli* [315, 316].



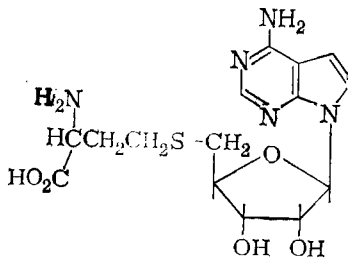
(277)



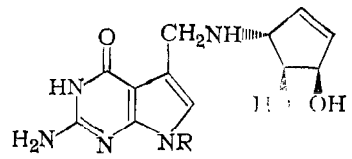
(278)
R=β-*D*-рибофуранозил



R=β-*D*-рибофуранозил
(279) **а** ($R^1$ = CN)
**б** ($R^2$ = $CONH_2$)



(280)

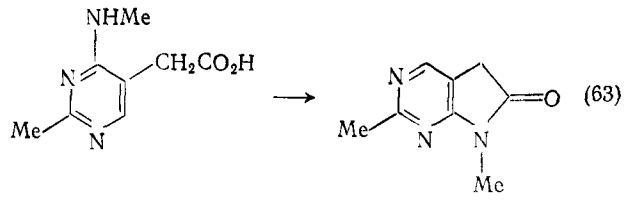


(281) R=β-*D*-рибофуранозил

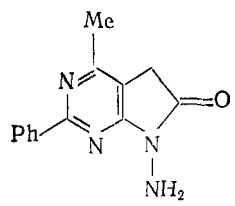
Синтезы 7-дезазапуринов из производных пиримидина удобно разбить на несколько типов. К первому из них относят такие синтезы, в которых два или три из будущих атомов бициклической системы в положениях 5, 6 и 7 первоначально присоединены к положению 5 пиримидинового цикла; ко второму типу — такие, в которых два или три из этих атомов первоначально присоединены к положению 4 (6) пиримидинового кольца и, наконец, все прочие синтезы.



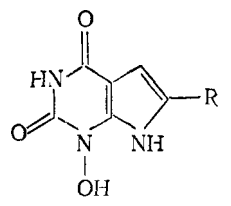
Примером синтеза первого типа с использованием двухатомного заместителя является реакция {схема (63)}, в ходе которой 2-метил-4-метиламинопиримидин-5-уксусная кислота (282) при попытке этерификации этанольным раствором HCl циклизуется, давая 2,7-диметилпирроло[2,3-*d*]пиримидон-6 (283), образующий с ацетоном 5-изопропилиденовое производное [317]. Ранний синтез [317а] включал сходную циклизацию 4-хлорпиримидин-5-уксусного эфира при действии аммиака. Использование производных 4-амино- или 4-алкиламинопиримидин-5-ацетальдегида, образующихся *либо in situ* при периодатном окислении дигидроксипропильного производного [318], либо применяемых в виде диэтилацеталей (например, в синтезе 7-замещенных аналогов туберцидина) [319], развито широко и приводит при действии кислот к полностью ароматизированным продуктам, например (284). 5-Ацетонильные производные дают 6-метилзамещенные; продукты с алкильными группами в положении 5 получают при наличии в исходном соединении разветвленных заместителей. Пиримидины, имеющие в качестве заместителей атомы хлора, алкильные, тио-, гидрокси- и аминогруппы, ведут себя сходным образом. При использовании в качестве циклизующего агента 80 % уксусной кислоты можно сохранить 7-гликозильный заместитель [320].



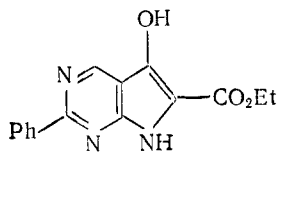
(282) (283) (63) (284)



(285)



(286)



(287)

Вариант рассматриваемого синтеза, использующий 5-(2-хлорэтил)замещенные, приводит к 5,6-дигидро-7-дезазапуринам, в том числе 7-алкилзамещенным, которые легко дегидрируются над Pd/C. Иногда 5-галогеналкил-4-хлорпиримидины при взаимодействии с высококипящим амином могут непосредственно аминироваться и циклизоваться. В другом варианте используется хлорирование 4-гидроксипиримидинов *in situ* с помощью $POCl_3$ и

циклизация действием аминов [321]. Реакция 4(6)-хлорпиримидинов с гидразином приводит к 7-аминозамещенным пирроло[2,3-*d*]пиримидонам-6 (**285**) [322], а из *N*-гидроксиурацилов получаются соответствующие 1-гидроксипирролопиримидины, например (**286**) [323].

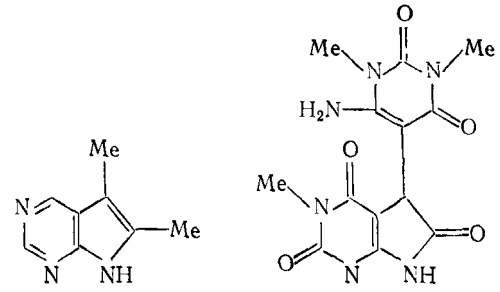
Синтезы, использующие соединения, в которых все три атома первоначально присоединены к положению 5, встречаются значительно реже; первым таким примером является циклизация 5-β-аминоалкил-6-гидроксипиримидинов при замене группы OH на хлор действием таких реагентов, как оксалилхлорид, оксихлорид фосфора или тионилхлорид [324]. Циклизация пиримидин-5-ацетамидов действием $POCl_3$ вследствие сопутствующего хлорирования 6-она приводит к 6-хлор-7-замещенным.

Второй тип синтеза с двухуглеродным фрагментом в положении 6 основан главным образом на циклизации типа реакции Дикмана между активированной метиленовой группой, связанной с 6-аминогруппой и этоксикарбонильной или нитрильной группой в положении 5. Активирующей группой может быть CN, $CO_2Et$ и т. д., которая в конечном продукте оказывается в положении 6, как, например, в (**287**) [325]. Промежуточный пиримидин обычно получают из дихлорпроизводного и подходящим образом замещенного амина. Этот синтез используется весьма широко. Известны многочисленные синтезы этого типа с трехатомным фрагментом, присоединенным в положении 6. Одним из наиболее интересных является пиримидиновый аналог синтеза индола по Фишеру, в котором, возможно по сходному механизму, пиримидил-4-гидразон альдегида или кетона превращается в пирроло[2,3-*d*]пиримидин, например (**288**) [326].

В другом типе синтеза используется конденсация 6-аминопиримидина с α-галогенальдегидом или кетоном [329], такими как хлорацетальдегид или фенацилбромид [351], иногда в форме ацеталя [328] или дитиоацеталя, причем продуктами являются 6(7)-алкил- или арилзамещенные пирролопиримидины. Другим возможным реагентом является производное α-дикарбонильного соединения, например полуацеталь глиоксиловой кислоты, конденсация с которым приводит к пиримидилзамещенному продукту (**289**) [329]. Циклизации могут проводиться при нагревании или в присутствии щелочного катализатора. Из эфира α-галогенкарбоновой кислоты получается соответствующий пиримидон-6 [327]. Можно использовать также непредельные соединения, такие как диацетилены, которые образуют, например, 7-дезазапурин (**290**) при взаимодействии типа реакции Неницеску [330]. Фотохимическим эквивалентом является, например, циклизация при облучении 6-анилино-4-хлорпиримидина с образованием конденсированного 6,7-бензопирролопиримидина (**291**) [331].

Среди прочих циклизаций — один из самых ранних синтезов рассматриваемой циклической системы, в котором диэтил-α-цианосукцинат конденсировали с мочевиной в присутствии этоксида

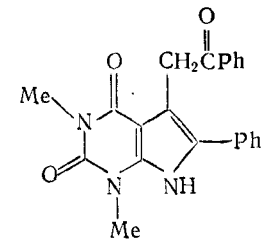




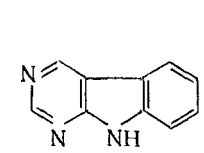
(**288**)



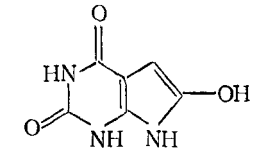
(**289**)



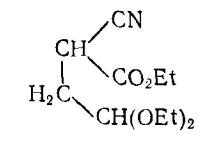
(**290**)



(**291**)



(**292**)



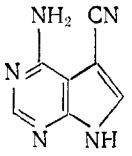
(**293**)

натрия с образованием 2,4,6-тригидроксипроизводного (**292**) [332]. Реакция соответствующего иминоэфира с амидинами дает 2-алкил-4,6-дигидроксипроизводные, из диэтоксиэтилцианоуксусного эфира (**293**) получают 2,4-дигидроксианалог. Другим примером является образование 2-метилпирроло[2,3-*d*]пиримидона-6 при попытке превращения 4-амино-2-метил-пиримидин-5-ацетогидразида в азид действием азотистой кислоты [333].

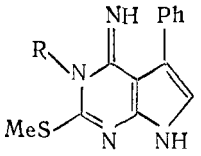
Синтезы через пиррольные интермедиаты в связи с доступностью последних более многочисленны, чем для 9-дезазаизомера. Одним из наиболее ранних является синтез агликона тойокамицина из 4-амино-2-тио-3,5-дицианопиррола, который при взаимодействии с триметилортоформиатом (при одновременном метилировании тиогруппы) и далее с аммиаком образует 4-амино-6-метилтио-5-цианопирролопиримидин. Подобным же образом идет циклизация с формамидом, но получается свободный 2-тиоаналог.

Сходные синтезы на основе соответствующих аминоцианопирролов привели к 5-метил- и 5-фенилпирролопиримидинам, хотя в этих случаях заключительная циклизация требовала применения метилата натрия в пиридине [334]. Десульфуризацией с помощью никеля Ренея получены необходимые агликоны, например (**294**). Другой синтез самого тойокамицина также проводится через сходный пиррольный интермедиат — 2-амино-5-бром-3,4-дицианопиррол, который превращают в аминобромпирролопиримидин, а последний после введения защитных групп, гликозилирования и восстановительного дебромирования дает упомянутый антибиотик [335].

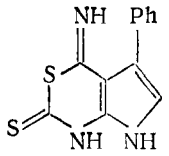
Взаимодействие 2-бисметилтиометиленамино-4-фенил-3-цианопиррола с алкиламинами приводит к соединению (**295**) [336], а



(294)



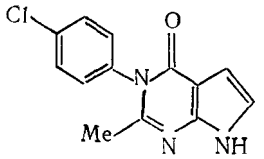
(295)



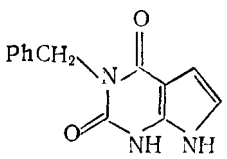
(296)

из аминоцианопиррола и $CS_2$ получают тиазин (**296**), который разнообразными путями может быть превращен в тиопирроло[2,3-*d*]пиримидины [336]. Из 1-замещенных 2-амино-3-цианопирролов при циклизации в смеси муравьиной кислоты, формамида и ДМФА получают 7-замещенные пирролопиримидины.

Циклизация эфиров аминопирролкарбоновых кислот с помощью ацетанилидов приводит после гидролиза и декарбоксилирования к эфирам 3-арилпирролопиримидон-4-карбоновых-5 кислот, например к (**297**), являющемуся метаболитом метаквалона [337]. Недавно описана реакция эфиров аминопирролкарбоновых кислот с изоцианатами, приводящая в результате циклизации в щелочной среде к соединениям типа (**298**) [338].

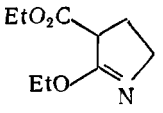


(297)

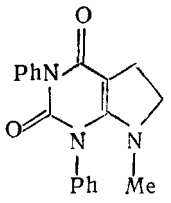


(298)

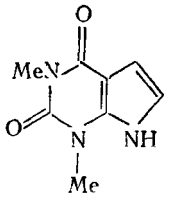
Более гибкий синтез на основе пирролов использует в качестве промежуточного интересный продукт (**299**), образующийся при взаимодействии этилового эфира пирролидон-2-карбоновой-3 кислоты с тетрафтороборатом триэтилоксония. Этот продукт дает с мочевиной или тиомочевиной 2,4-диоксо- или 4-оксо-2-тио-5,6-дигидропроизводные (в. в.), а с амидинами — соответствующие 2-алкил-4-оксопроизводные (с. в.) [339]. *S*-Метилизотиомочевины вступают в реакцию труднее.



(299)



(300)



(301)

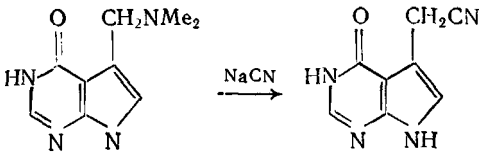
Искомые 5,6-дигидропирролопиримидины, например (**300**), получаются в одну стадию со средними выходами при взаимодействии 1-метилпирролидонов-2 и сходных лактамов с изоцианатами [340] или с формамидом и $POCl_3$ при 160—200 °С.



Алкилирование 4-замещенных пирроло[2,3-*d*]пиримидинов в щелочной среде (метилиодид с NaOMe [341], NaH в ДМФА) или присоединение акрилонитрила по Михаэлю [342] направляются, как и можно ожидать, в положение 7, равно как и алкилирование 7-дезазатеофиллина (**301**) действием диметилсульфата в присутствии щелочи.

4-Ацетамидо(диацетиламино)-6-бром-5-циано- [343] или 6-метилтиозамещенные пирролопиримидины [344] при сплавлении с ацетилсахарами [в присутствии кислоты или бис(*n*-нитрофенил)фосфата как катализаторов] или через хлормеркурпроизводные дают 7-нуклеозиды, однако 4-амино- и 4-хлорпроизводные не поддаются прямому гликозилированию [344, 345]. Использование триметилсилилирования по Виттенбергу приводит к смеси 1-, 3- и 7-гликозидов [346], но взаимодействие силильных производных с галогенсахаром и оксидом серебра в ацетонитриле позволяет получить с хорошим выходом 7-нуклеозид [346]. Строение упомянутых соединений определено с использованием ЯМР- и УФ-спектров.

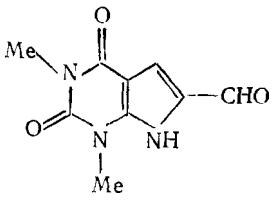
Электрофильное замещение в большинстве 4-замещенных пирроло[2,3-*d*]пиримидинов происходит в положении 5. Известные примеры включают галогенирование (действием хлора, иода [349], брома [347] или *N*-бромамидов [347, 348]), нитрование [347], сульфирование [348], азосочетание [318] и реакцию Манниха). Продукты последней реакции, например (**302**), ведут себя подобно индольному аналогу — грамину и вступают в разнообразные реакции нуклеофильного замещения, например с образованием нитрила (**303**) [349] {схема (64)}.



(64)

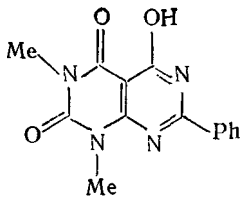
(302)

(303)

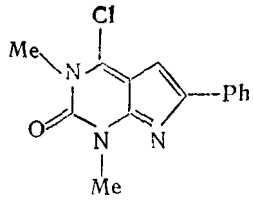


(304)

Однако в случае аналога теофиллина (**301**) реакции Манниха и Вильсмайера-Хаака направляются в положение 6 [350], что доказано в последнем случае окислением полученного альдегида (**304**) в известную 6-карбоновую кислоту [350]. Полагают, что это различие обусловлено повышенной электронной плотностью на N-1 вследствие его алкилирования, но оно может быть и результатом перегруппировки. В случае нитрозирования пирролопиримидинов этого типа первоначально образующееся нитрозосоединение при восстановлении дитионитом или бисульфитом либо при обработке аминами подвергается сложной перегруппировке с образованием производных пиримидо[4,5-*d*]пиримидина, например (**305**) [351].



(305)



(306)

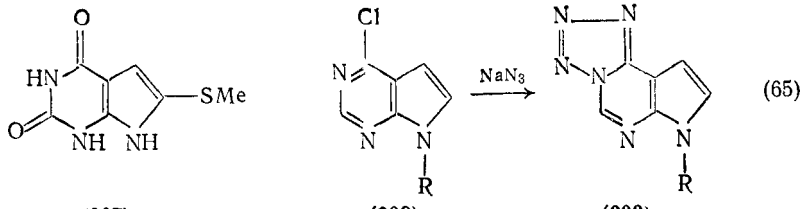
При нуклеофильном замещении действием $POCl_3$ оксогруппы в положении 4 легко заменяются (с. в.— в. в.) на атомы хлора, при этом аналоги теофиллина могут с высокими выходами превращаться в соединения типа (**306**). При использовании $POCl_3$ и аминов получают 4-амино-, а в случае диметиланилина — 4-(*n*-диметиламинофенил)замещенные [352]. Получаемые рассматриваемым путем 4-хлорзамещенные обладают сравнительно невысокой реакционной способностью. Взаимодействие их с аммиаком требует применения давления и температуры 145—160 °С [341], но реакция с аминами протекает при умеренных температурах (лучше при 125 °С в присутствии следов HCl как катализатора) [353] и приводит к разнообразным 4-аминозамещенным, включая аналоги туберцидина, тойокамицина и сангивамицина, кинетины и антималярийные препараты, подобные хлорохину. Кинетика этой реакции сопоставлена с соответствующим превращением 2-хлорпиридина [354]. Гладко идут реакции с различными другими нуклеофилами, такими как тиомочевина (образуются тиопроизводные), метоксиды, меркаптиды (RSK, 115 °С, EtOH) и гидроксиламин. Тио- и метилтиогруппы легко замещаются на атомы водорода при действии никеля Ренея в этаноле или на аминогруппы — действием аммиака. Атомы хлора и брома в положениях 5 или 6, по-видимому, нереакционноспособны, но 6-тио- и метилтиогруппы также удаляются при действии никеля Ренея [334]. *О*-Ацетильные или *О*-тозильные производные аналогов 1-гидроксиксантина подвергаются нуклеофильному замещению в положения 6 (или иногда 5), образуя, например, с метионином соединение (**307**), вероятно по механизму, сходному с наблюдавшимся для 3-ацетоксиксантинов (см. разд. 17.5.8) [323].

Некоторые пирроло[2,3-*d*]пиримидины (аналоги теофиллина) при каталитическом гидрировании (Pd/C) легко превращаются в 5,6-дигидропроизводные.

Как и для пуринов (см. разд. 17.5.11), описаны некоторые конденсированные системы, в том числе 2,3-тиазоло- [355], 3,4-имидазосоединения (туберцидиновые, тойокамициновые и сангивамициновые аналоги виозина) [356] и ряд продуктов, образующихся из 4-хлорзамещенных нуклеозидов, например при реакции (**308**) с азид-ионом (в. в.), что приводит, как полагают, к 3,4-тетразолоконденсированной структуре (**309**) [357] {схема (65)}.

Для сравнения удобно рассмотреть здесь химию туберцидина (спарсомицина) (**278**). Этот антибиотик [358] получен при ферментации с участием микроорганизмов *S. sparsogenes* и *S. tubercidicus*; более высокие выходы получены при использовании мутантных разновидностей [359]. Биосинтез агликона обсужден в [360]. Его структура как 4-аминопирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-β-*D*-рибофуранозида установлена деградацией и на основе спектров, особенно УФ- и ЯМР-. Эта структура была подтверждена сначала с помощью рентгеноструктурного анализа, а затем — полным синтезом [343].





(307) (308) (309)

R=β-*D*-рибофуранозил

(65)

Аминогруппа в положении 4 заменяется на оксогруппу удобнее всего действием нитрита бария в уксусной кислоте при 65 °С. Последующая обработка свинцовой соли сульфидом водорода приводит к 4-тиозамещенному, обладающему противоопухолевой активностью [361].

Метилирование туберцидина метилиодидом, диметилсульфатом или метилтозилатом в ДМФА или диметилацетамиде приводит с высоким выходом к 3-*N*-метилзамещенному с небольшой примесью 4-*N*-метилизомера, причем первый в результате перегруппировки Димрота при обработке водным гидроксидом натрия [362] полностью превращается во второй изомер. Однако 4-*N*-гидроксиалкилзамещенное, обладающее противоопухолевой активностью, получают прямым алкилированием оксидом этилена.

Туберцидин дает при действии пероксикислот 3-*N*-оксид и аминируется по тому же положению с помощью реагента Шерадского или гидроксиламин-*О*-сульфокислоты [104].

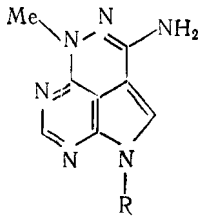
Образование комплексов туберцидина с ионами различных металлов изучено по уширению полос в спектре ЯМР [363]. Это уширение оказалось больше для водорода при С-2, чем при С-8, что в соответствии с теорией возмущений указывает на связь металла с пиримидиновым циклом, вероятно с N-1 [364]. Помимо цитотоксичности и противоопухолевой активности туберцидин обладает желчегонными и инсектицидными свойствами. Этому антибиотику посвящены два полезных обзора [365].

**Тойокамицин (279а)** [366] и родственный ему сангивамицин (**297б**) [367] выделены из культур *S. toyocaensis*. Обсуждался вопрос о связи биосинтеза тойокамицина [365, 368] и нуклеозида Q [369]. Структуры, как и для туберцидина, определены на основе изучения деградации [370] и спектров ЯМР и подтверждены полным синтезом [335, 343].

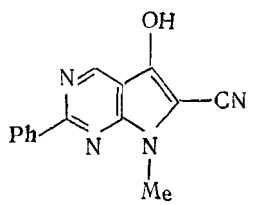
Сплавление тойокамицина со щелочью превращает аминогруп-

пу в положении 4 в оксогруппу, одновременно теряется цианогруппа в положении 5. Гидролиз в более мягких условиях или действие пероксида водорода с аммиаком приводят к получению амида, т. е. сангивамицина. Если в положении 4 присутствует заместитель, способный к образованию аниона, то цианогруппа в положении 5 оказывается менее чувствительной к действию щелочи. В кислой среде справедливо обратное [371]. Циангруппа в аналогах тойокамицина легко превращается в иминоэфирную и затем в амидинную, при действии гидроксиламина — в амидоксимную, а с $H_2S$ — в тиоамидную. 1,3-Диполярное циклоприсоединение по этой нитрильной группе приводит к 5-гетероциклилзамещенным [372].

При реакции 6-бромтойокамицина с гидразином образуется циклическое аминопиразолопроизводное с мостиком между атомами C-5 и C-6 [373], в то время как 4-хлораналог с метилгидразином дает 4,5-*пери*-конденсированное пиридазино-производное (**310**) [374]. Бром в положении 6 может быть замещен также на водород и остатки аминов [373].



(**310**) R = β-*D*-рибофуранозил



(**311**)

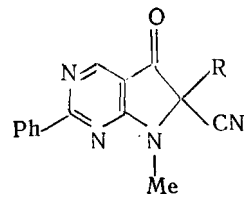
При действии брома легко идет электрофильное замещение в положении 6 тойокамицина, но другие электрофильные агенты или нереакционноспособны, или вызывают значительное разложение [373].

В случае аналога тойокамицина с нитрильной группой в положении 6 (**311**) при действии тионилхлорида наблюдается интересная перегруппировка, приводящая к 5-оксо-6-хлор-6-цианопроизводному (**312а**), которое при обработке кипящим метанолом дает 6-метокси-6-цианопроизводное (**312б**). С метилатом натрия соединение (**312а**) превращается в 5,5-диметокси-6-оксопроизводное (**313**), образующееся через промежуточный оксиран; (**312б**) дает имидат наряду с производным пиримидина, возникающим в результате раскрытия кольца [375].

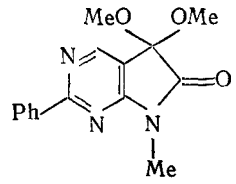
Ценная информация о деталях структуры [376], особенно циклонуклеозидов [377], получена с помощью спектроскопии ЯМР. Кроме того, этим методом изучена ароматичность 7-дезазапуринов [378], а с помощью $^{13}C$-ЯМР — их таутомерия [379].

Проведены расчеты энергий взаимодействия пар 7-дезазапуриновых оснований и изучены кодирующие свойства ряда поли-7-дезазааденинов [299]. Отмечены существенные различия в масс-спектрах 4-диметиламинопирроло[2,3-*d*]пиримидинов и соответствующих производных аденина, указывающие на то, что в случае последних электронный удар первоначально направляется по N-7 [380].





(**312**) а (R = Cl)
б (R = OMe)

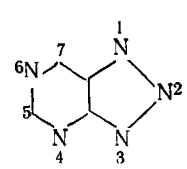


(**313**)

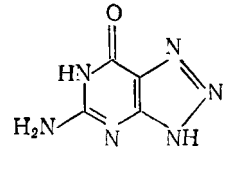
Имеются обзоры по синтезу [381] и биологическому действию [7] пирроло[2,3-*d*]пиримидинов и их 4-селено-7-нуклеозидов [382].

### 17.5.23. 8-АЗАПУРИНЫ

8-Азапурины, или *виц*-триазоло[4,5-*d*]пиримидины [их нумерация представлена в (**314**)] встречаются в природе (вазоцидин и патоцидин, т. е. производные 8-азагуанина) в виде продуктов ферментации редкой разновидности *S. albus* [383], но несмотря на это изучены более широко, чем все другие азапурины. Это связано с очень высокой экспериментальной (правда, не подтвердившейся при клинических исследованиях) противоопухолевой активностью [384] 5-амино-7-гидроксизамещенного, или 8-азагуанина (**315**), что привело к поиску других активных родственных соединений. Кроме того, недавно для некоторых 8-азагипоксантинов обнаружена очень высокая антиаллергическая активность [385].



(**314**)

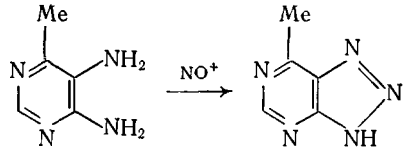


(**315**)

8-Азапурин является слабым основанием ($pK_a$ 2,05, но эта величина характеризует, вероятно, основность ковалентного гидрата, а безводная форма слабее как основание [386]). Многие его оксопроизводные — довольно сильные кислоты [42].

Первый синтез 8-азапурина, напоминающий метод Траубе, осуществлен в 1901 г. [387] и заключался во взаимодействии гомолога 4,5-диаминопиримидина (**316**) с холодной азотистой кислотой, что давало (**317**) {схема (66)}. С тех пор этот метод остается главным при получении таких соединений. В положениях 2 и 6 4,5-диаминопиримидинов могут находиться самые разно-

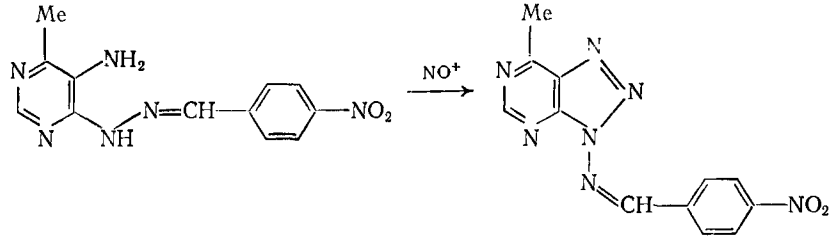
образные заместители, что приводит к 5,7-дизамещенным триазолопиримидинам (*N*-1- и *N*-2-замещенные получают иными путями, рассмотренными ниже). Среди возможных заместителей — алкил-, аралкил-, арил-, циклоалкил-, диалкиламиноалкильные группы и множество производных по гликозильным и спиртовым гидроксилам углеводов. Ограничением метода служит то, что 4-алкиламино-5-аминопиримидины не могут быть получены с помощью обычно используемого нитрозирования 5-незамещенных соединений с последующим восстановлением, так как прежде всего имеет место циклизация в пурин (см. разд. 17.5.5).



(316) (317) (66)

При проведении реакций обычно используют нитрит натрия в соляной или уксусной кислоте [358], изопентилнитрит в этаноле или диоксане, либо восстанавливают нитрозопиримидин *in situ* действием смеси бисульфита и нитрита [389]. Наилучшие условия предложены в работах [390, 391].

Метод приложим к 1,3-диалкилурацилам и использован при исследовании *N*-метилированных 8-азаксантинов [392]. Применение подходящим образом замещенных пиримидин-*N*-оксидов приводит к 8-азапуриновому *N*-оксиду [393], в то время как при фотолизе 6-*N*-метилбензилиденгидразино-5-нитроурацила получен 1-оксид [394]. Циклизация 5-амино-4-*п*-нитробензилиденгидразинопиримидина **(318)** дает 3-*N*-аминозамещенное **(319)** {схема (67)}, но бензилиденовую защитную группу не удается удалить без полного разрушения молекулы [395].



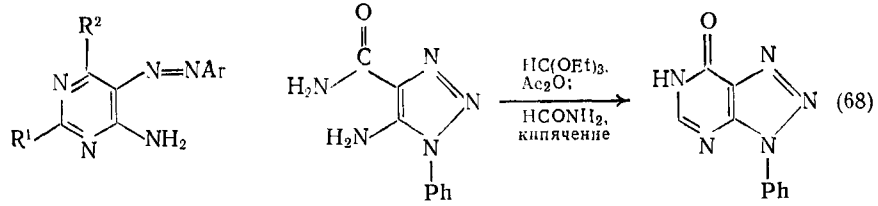
(318) (319) (67)

Удобный метод получения 2-арил-*вицо*-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов состоит в окислительной циклизации 4-амино-5-арилазопиримидинов **(320)** с помощью сульфата меди в кипящем пиридине [396] или тетраацетата свинца в уксусной кислоте [397]. Снова в пиримидиновом кольце могут находиться самые различные заместители (кроме тиогрупп), и в случае *N*-алкилурацилов получают очень хорошие выходы [42, 398].



Другие весьма полезные методы получения *вицо*-триазоло[4,5-*d*]-пиримидинов используют в качестве промежуточных соединений *вицо*-триазолы. Эти методы соответствуют синтезам пуринов из имидазольных предшественников, причем впервые таким путем из 5-амино-4-аминокарбонил-1-фенилпроизводного **(321)**, легко доступного из фенилазида и цианацетамида, был получен 7-оксо-3-фенилтриазолопиримидин **(322)** {схема (68)} [399]. Рассматриваемые превращения идут с хорошими выходами, и могут быть использованы соединения, имеющие вместо фенила другие арилы, а также бензильные, алкильные и гликозильные заместители. Последующее удаление бензильной группы из положения 3 гидрированием или действием натрия в жидком аммиаке [42, 391, 400] приводит к соответствующим незамещенным производным. Бензильную группу можно также удалить до циклизации, которая затем проводится различными путями с *N*-незамещенным триазолом [42, 400]. В некоторых случаях первоначально протекающая перегруппировка *вицо*-триазола по Димроту может приводить к образованию 4-анилинозамещенного со свободным положением 3[399, 401]. Триазолы с подходящими заместителями в положениях 1 и 2 также можно превратить в соответствующие 1- и 2-замещенные триазолопиримидины. Например, 2-(2-бензимидазолил)- и 2-(4-стирилфенил)замещенные использованы при получении оптических отбеливателей.

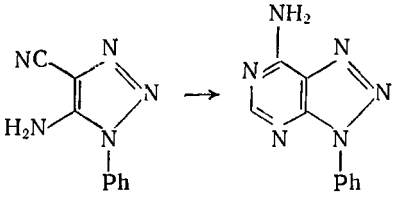
Изучена химия *вицо*-триазолов, служащих промежуточными в синтезе 1-, 2- и 3-метилзамещенных триазолопиримидинов, и показано, что в случае соответствующих 4-карбоксамидов циклизация может проводиться действием формамида [402] или тиомочевины [403]; в последнем случае получают 7-оксо-5-тиопроизводное. Эфиры 4-амино-5-карбоновых кислот дают хорошие выходы при циклизации с формамидом [399], но они относительно недоступны. 4-*N*-Метилкарбоксамиды циклизуются с формамидом, образуя с низкими выходами 6-метил-7-оксотриазолопиримидины [404].



(320) (321) (322) (68)

Попытки использовать *вицо*-триазолкарбоксамиды, ацилированные по кольцевому азоту, с целью получения *N*-ацилтриазолопиримидинов были безуспешны [42].

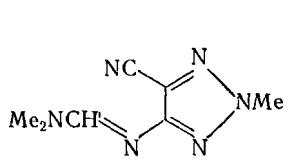
Циклизация нитрила (323) с формамидом привела к 7-аминозамещенному (324) [399] {схема (69)}. Позднее для циклизации подобных нитрилов использовали действие диэтоксиметилацетата с последующей обработкой метанольным раствором аммиака (этот способ особенно удобен для гликозилтриазолов) [405], реакции с амидинами [406], а также с $CS_2$ в пиридине, с этилдитиокарбонатом калия (образуются 5,7-дитиопроизводные) [407] или с изотиоцианатами. Взаимодействие арилкарбоксамидинов с 4-карбоксамидами или 4-*N*-метилкарбоксамидами (последние при необходимых для реакции высоких температурах теряют метиламин и должны превращаться в те же 2-арил-7-гидроксипроизводные) не дало ожидаемых результатов [42]. Циклизация 5-амино-*вицтриазолкарбоксамидов-4 с различными реагентами оказалась успешной [408].



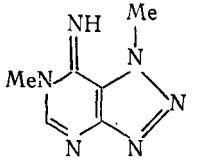
(69)

(323) (324)

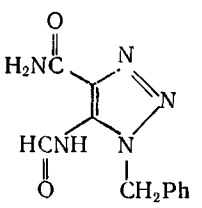
Выделение интермедиатов и их последующая циклизация имеют место в случае 4-диметиламинометиленамино-5-циано-*вицтриазолов, например (325) (образующихся из аминотриазолкарбоксамидов, оксихлорида фосфора и ДМФА). Эти соединения при действии ацетата аммония или аминов превращаются в 5,7-диаминопроизводные, а с гидросульфидом натрия дают 7-амино-5-тиоаналоги [409]. При взаимодействии аминонитрила с этилортоформиатом и $Ac_2O$ удается выделить другое промежуточное соединение 5-этоксиметиленамино-*вицтриазолкарбонитрил-4, который с алкиламинами дает с высокими выходами 6-алкил-7-иминотриазолопиримидины, например (326) [410], а их взаимодействие с гидросульфидом натрия является лучшим методом синтеза 7-амино-5-тиотриазолопиримидинов [407]. Наиболее универсальным из этих интермедиатов являются, однако, несомненно 5-формиламинопроизводные типа (327), выделенного в виде ангидродимера [411]. Такие соединения циклизуются при действии щелочи с образованием 8-азагипоксантинов [411], но при ацилировании с потерей формильной группы и циклизации промежуточных 5-ациламиноамидов в щелочной среде дают разнообразные *N*-замещенные 2-*алкил-(аралкил)*- [391, 412] и 2-*арилгипоксантины* [42, 391]. *N*-Незамещенныеациламиноамиды циклизуются с низкими выходами лишь в сильно щелочной среде, поскольку они существуют, по-видимому, в форме (328) с водородной связью [42]. 2-Замещенные азагипоксантины получены также циклизацией аминоамидов под действием нового реагента — тритиоортоэфира в присутствии кислотного катализатора [42, 391]; использование другого нового реагента, фенилового эфира хлортиомуравьиной кислоты в пиридине или коллидине приводит с хорошими выходами к производным азаксантина, например (329) [42].



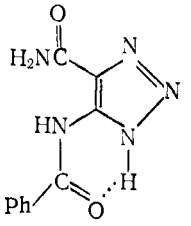
(325)



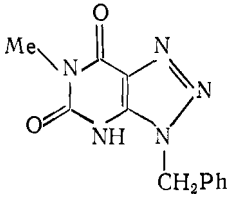
(326)



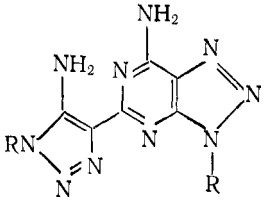
(327)



(328)



(329)



(330) а ($R = CH_2Ph$)
б ($R = Ph$)

Недавно описан прямой синтез 7-незамещенных триазолопиримидинов, которые ранее получали косвенными методами. Синтез состоит во взаимодействии 5-амино-*вицтриазолкарбальдегидов с этилортоформиатом или ДМФА и $POCl_3$ с последующей циклизацией действием аммиака [413]. 5-Амино-4-аминометилтриазолы дают с ортоэфирами или амидами интересные 1,6-дигидропроизводные (см. ниже), легко окисляемые действием перманганата или $MnO_2$ до 8-азапуринов [414].

Отметим два необычных 5-триазолилтриазолопиримидина (330а) и (330б); один из них получен димеризацией 5-амино-1-бензилтриазолкарбонитрила-4 при действии этанольного раствора КОН [401], а другой — при попытке циклизации малонодинитрила с фенилазидом и этилатом натрия [412].

Проведено сопоставление методов получения 8-азапуринов из пиримидинов и *вицтриазолов [400].

Среди прочих синтезов 8-азапуринов отметим циклизацию 5-нитроурацилов или 5-нитро-2-оксопиримидинов при действии азида натрия в ДМФА [415] (при этом азид-ион атакует свободное положение 6, после чего происходит циклизация и элиминирование нитрата [416]), образование 8-азапурин-3,4-циклонуклеозидов из 5-бромпиримидиннуклеозидов и азид-иона [417] и циклизацию в условиях нитрозирования 1,3-диметил-6-α-метилалкилиденгидразиноурацилов, приводящую к 2-винил-*вицтриазолопиримидинам [418].

Известны случаи алкилирования 5- и 7-амино- и 7-оксогрупп в *вицс*-триазоло[4,5-*d*]пиримидинах (хотя, как видно из дальнейшего, 5-алкиламинозамещенные могли образоваться в результате перегруппировки Димрота), но в общем алкилирование направляется по циклическим атомам азота. В щелочной среде происходит алкилирование триазольного цикла, причем получается смесь 1-, 2- и 3-алкилзамещенных [419]; дальнейшее алкилирование 3-замещенных идет по положению 1 с образованием четвертичных солей [42, 393, 420]. 7-Диметиламинотриазолопиримидины дают главным образом 2- и 3-алкилзамещенные [421]. Алкилирование пиримидинового кольца аналогов ксантина наблюдается по положениям 4 и 6 лишь при условии, что триазольный цикл уже содержит заместители [42, 393, 422].

Тщательно исследовано метилирование различных 8-азаксантинов [392]. Тиопроизводные алкилируются по атому серы в щелочном растворе.

Согласно данным [423], при синтезе гликозидов через меркурхлориды, например из 7-ацетамидотриазолопиримидинов, получается смесь 1- и 3-гликозидов (ниже будет показано, что они, возможно, являются 2- и 3-изомерами). Из натриевых солей получена смесь, из которой с помощью противоточного распределения выделено нужное 3-производное [424]. В случае длинноцепных 7-ациламинопроизводных с использованием молекулярных сит в бензоле [425] или методов сплавления [426] выделены главным образом 3-изомеры (н. в.). С другой стороны, по данным [425], при использовании меркурхлоридного метода в диметилацетамиде из 7-нонаноиламинотриазоло[4,5-*d*]пиримидина получают главным образом 2-гликозид, как это имеет место и в случае 7-диметиламинозамещенного [421].

Из 7-метилтиозамещенного по методу сплавления также получена смесь 2- и 3-гликозидов [427], но при использовании молекулярных сит соотношение изомеров изменялось в зависимости от растворителя [428]. Позднее показано, что при использовании метода сплавления получается также и небольшое количество 1-изомера [429]. Широко описано получение нуклеозидов (особенно 8-азагуанозина) с помощью ферментации, например при использовании *B. cereus* или *Brevibacter ammoniagenes*.

Для 8-азапуринов не описано электрофильное замещение в ядро, но арильные заместители нитруются [331, 430] и сульфируются [431] обычным образом. Ацилирование и тиоацилирование 7-оксозамещенных происходит главным образом в положениях 2 и 3, соотношение изомеров меняется в широких пределах в зависимости от условий и ацилирующего агента [42, 432]. 7-Ацилзамещенные обнаружены лишь при использовании очень жестких условий [42]. Сообщалось, что для 8-азатеофиллинов реакция Манниха протекает по положению 1, но это не доказано [433]. Имеются данные об азосочетании типа реакции Яппа-Клингеманна по 7-метильной группе [434], в то время как



*N*-окисление приводит к 6-*N*-оксиду с примесью других *N*-оксидов [255].

7-Хлор-*вицс*-триазолопиримидины, получаемые из оксосоединений действием $PCl_5$, $POCl_3$ или тионилхлорида в ДМФА, значительно активнее в реакциях нуклеофильного замещения соответствующих 6-хлорпуринов (например, аминирование протекает при 100 °С действием концентрированного раствора аммиака) [435]. Кинетика реакции с пиперидином сопоставлена с данными теоретических расчетов [436]. Атом хлора можно обменять также на замещенную аминогруппу, оксогруппу (ее можно ввести также вместо аминогруппы действием HCl или $HNO_2$), тиогруппу (действием тиомочевины или NaSH), алкокси-, алкилтио-, гидразино- или пиридиниевую группу (непосредственно действием $POCl_3$ и пиридина на четвертичные оксосоединения [437]). Метилтиогруппы (иногда после окисления до алкилсульфонильной группы) и пиридиниевые группы могут сами замещаться в реакциях с аминами, $(NH_4)_2S$ и т. д. 3-Гликозильные производные, по-видимому, ведут себя нормально. В биосинтетической реакции под действием фермента гуаназы при оптимальном pH 6,3 8-азагуанин превращен в 8-азаксантин [438].

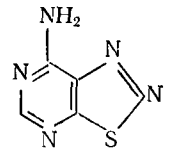
Превращение 7-оксогрупп в тиогруппы представило некоторые трудности из-за образования дисульфидных производных и одновременно наблюдающейся перегруппировки в производные 7-амино-1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиримидина типа (**331**) [42, 415, 439]. Механизм и кинетика последней реакции изучены для ряда 3-бензилзамещенных [440] и показано, что перегруппировке благоприятствуют электроноакцепторные группы и высокие температуры. Образованию 7-тиоформы способствуют щелочная среда и охлаждение.

4-Ацетокситриазоло[4,5-*d*]пиримидины не подвергаются перегруппировке с переносом ацетоксигруппы в отдаленное положение, как это имеет место для пуриновых аналогов (см. разд. 17.5.8), а претерпевают лишь радикальное восстановление и гидролиз [441]. Они относительно неактивны как канцерогены.

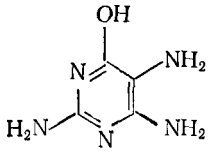
8-Азапурины восстанавливаются химически [386] и полярографически до 1,6-дигидропроизводных; наблюдаются также ковалентная гидратация [386, 411] и присоединение других нуклеофилов (бисульфита, метанола, тиолов и т. д.) [442] по этой связи.

При деградации 8-азапуринов с раскрытием кольца триазольный цикл обычно устойчив к действию как кислот, так и щелочей. Лишь при действии 6 *н.* HCl при 150 °С на 8-азагуанин наблюдалась деградация до пиримидина (**332**) [443], в то время как щелочной гидролиз в очень жестких условиях (6 *н.* NaOH при 180 °С) превращает 8-азагуанин в 4-амино-*вицс*-триазол [444]. Действие 2 *н.* HCl при 90 °С на 7-оксо-*вицс*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин привело к образованию 4-амино-*вицс*-триазолкарбоксамида-5 [443]; тот же продукт получен из 5,7-диоксопроизводного и из 8-азагуанина действием аммиака при 200 °С [445]. Некоторые

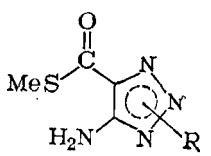
7-метиламинопроизводные при кипячении в соляной кислоте быстро превращаются в соответствующие 4-амино-*вицтриазол*-5-карбоксамидины, хотя 7-аминозамещенные требуют более жестких условий или применения диоксана в качестве растворителя [446]. Ряд 7-метилтиотриазолопиримидинов при кипячении с HCl были *превращены в метилтиокарбонильные производные* (333) [404]. В то же время отмечена высокая лабильность 7-незамещенных и 7-метилтриазолопиримидинов, которые гидролизуются при комнатной температуре под действием как кислот, так и оснований, превращаясь в соответствующие 5-амино- и 5-формиламино-*вицтриазол*-4-карбальдегиды или 4-метилкетоны, если только исходные соединения не имеют метильной группы в положении 5 [447].



(331)

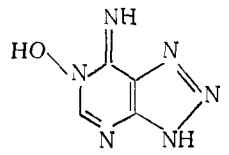


(332)

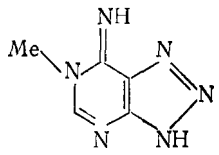


(333)

4-Арил-6-метил-5,7-диоксопроизводные при кипячении в 2 *н* NaOH дают 5-ариламино-4-*N*-метилкарбоксамиды [422], их 6-алкил-6,7-дигидро-7-иминоаналоги также дают соответствующие *N*-алкилкарбоксамиды [408]. 6-Оксид (334) превращается в 4-карбоксамидоксим при действии концентрированной HCl при комнатной температуре [255].



(334)



(335)

Действие гидразингидрата на 5,7-диоксосоединения приводит, по данным [448], к образованию 5-амино-*вицтриазол*-4-карбоксгидразида; из 7-незамещенных триазолопиримидинов получаются гидразоны и азины 5-(аминометиленамино)-4-альдегида, а при действии гидроксиламинов образуются *соответствующие оксимы* и метоксимы [449]. Применение малононитрила и родственных соединений приводит к дициановинильным производным [448], которые легко рециклизуются с образованием, например, производных 5-амино-6-циано-*вицтриазоло*[4,5-*b*]пиридина [449].

При попытке получения комплекса 8-азааденина с хлоридом меди наблюдалось раскрытие кольца и образовался комплекс *вицтриазола*, строение которого доказано с помощью рентгеноструктурного анализа [450].

6-Алкил-7-имино-6,7-дигидро-*вицтриазолопиримидины* (335) претерпевают перегруппировку Димрота с образованием ожидаемых 7-алкиламинопроизводных, которые при нагревании в кипящем ДМФА или в твердом состоянии полностью перегруппировываются в соответствующие 7-амино-3-алкилзамещенные [408]. 1-Метилзамещенное (326) также подвергается перегруппировке Димрота, но далее не изменяется [410]. С другой стороны, тот же тип перегруппировки известен для 5-амино-7-этиламинотриазолопиримидинов, которые превращаются в 5,7-диамино-3-этилпроизводные [451]. В отличие от соответствующих триазолопиридинов, которые при пиролизе дают цианопирролы, пиролиз 8-азапуринов вызывает глубокое разложение с образованием продуктов неустановленного строения, HCN и аммиака [452].

Хотя в ранних работах сообщалось, что 8-азапурины (аналоги пуриновых оснований) не подвергаются фотолизу в присутствии метиленового голубого как сенсибилизатора и в этом отношении отличаются от пуринов (см. [453]), другие исследователи нашли, что они активнее пуринов [454] и соединения со свободным положением 7 легко окисляются по этому положению с образованием димеров [455].

Для 8-азапуринов проведены расчеты по методу МО электронной структуры, включая распределение π-электронной плотности, энергий локализации и делокализации, энергий комплексообразования с переносом заряда и взаимодействий пар оснований. Этим же методом рассчитаны батохромные сдвиги в УФ-спектрах при образовании анионов, химические сдвиги $^1$H-ЯМР и таутомерные равновесия.

Вопрос о таутомерных равновесиях для 8-азапуринов остается пока не вполне выясненным. На основании значений $pK_a$ и изучения ЯМР ряда азаксантинов отдавали предпочтение 1*H*-форме [392], но последующие исследования привели к выводу о существовании смеси 1*H*-, 2*H*- и 3*H*-форм [42, 456]. Рентгеноструктурный анализ показывает, что в кристаллической решетке преобладает 3*H*-форма [457], что согласуется с предсказаниями метода МО о стабильности разных форм [458].

Широко изучены ионизация и протонирование триазолопиримидинов. Значения $pK_a$ отдельных соединений вместе с данными УФ-, ИК- и ЯМР-спектров можно найти в ряде работ Альберта и Пфляйдерера или в сводке Альберта по пуринам [459]. Спектры ЯМР ($^1$H и $^{13}$C) полезны также при определении места присоединения и конформации гликозидных заместителей [460, 469].

Изучены масс-спектры 8-азапуриновых аналогов цитокинина [462].

Для 8-азапуринов описаны разнообразные комплексы с переносом заряда и другие комплексы, в том числе с урацилами, хлоранилом, металлами, например с медью и динитрозилжелезом, а также с другими молекулами 8-азапуринов.

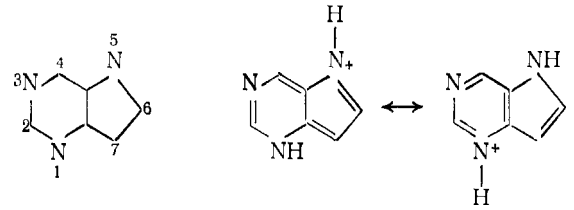
Помимо уже упоминавшихся *высокой противоопухолевой* и антиаллергической активности, для 8-азапуринов описаны коронарорасширяющая, антивирусная, антибактериальная, фунгицидная,

диуретическая активность и свойства ингибиторов ксантиноксидазы; они находят также различные применения в фотографии.

Синтезу и биологической активности 8-азапуринов посвящены краткие обзоры [7, 258].

### 17.5.24. 9-ДЕЗАЗАПУРИНЫ

9-Дезазапурины, или пирроло[3,2-*d*]пиримидины нумеруются, как указано на структуре (**336**). Они не обнаружены в природных источниках, хотя одно время ошибочно считали, что антибиотик виомицин имеет структуру пирроло[3,2-*d*]пиримидина. 9-Дезазапурин является более сильным основанием, чем пурин и даже пиримидин, что обусловлено резонансом в катионе, изображаемым граничными структурами (**337**) и (**338**) [463]. Многочисленные синтезы 9-дезазапуринов из пиримидинов можно разбить на три различных типа: (а) синтезы, в которых атомы в положениях 6 и 7 бициклической системы первоначально были присоединены к азоту в положении 5 пиримидинового ядра; (б) синтезы, в которых эти два атома ранее были соединены с положением 4(6) пиримидина; (в) все прочие синтезы.

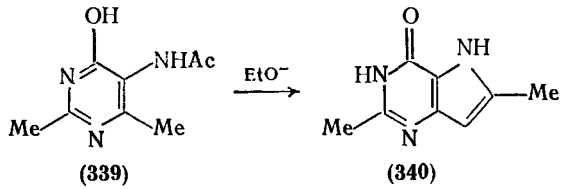


(**336**) (**337**) (**338**)

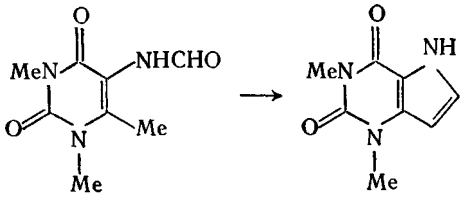
Примеров циклизации первого типа, по-видимому, нет. Первые синтезы рассматриваемой системы относились к третьему типу: нагреванием 6-метил-5-ациламинопиримидинов типа (**339**) при 300 °С в атмосфере азота с сухим этилатом натрия получены со средними выходами 6-замещенные 4-гидроксипирроло[3,2-*d*]пиримидины с атомом водорода или алкильной группой в положении 2, например (**340**) {схема (70)}. Были получены различные алкил- и арилзамещенные [464], но в случаях 2-гидрокси-, 2-амино- и 2-метилтиопиримидинов реакцию провести не удалось. Позднее термическая циклизация формиламинозамещенного (**341**) позволила синтезировать (**342**) [465] {схема (71)}. Условия рассмотренной циклизации, конечно, мало привлекательны, и позднее она была вытеснена превращением второго типа, в котором 5-аминопиримидил-6-малоновый эфир, например (**343**), циклизовался в горячем водном растворе карбоната натрия с образованием 7-этоксикарбонилзамещенного (**344**) {схема (72)}. Этот путь



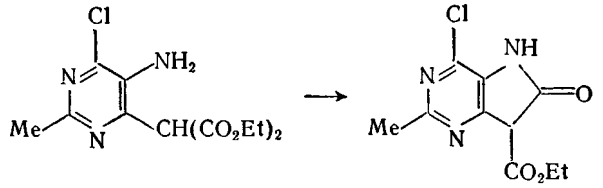
дает хорошие результаты в случае соединений, несущих в качестве заместителей атомы галогена и аминогруппы [466].



(**339**) (**340**) (70)

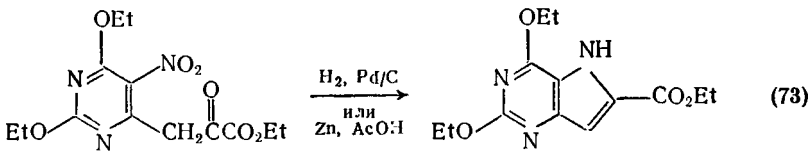


(**341**) (**342**) (71)



(**343**) (**344**) (72)

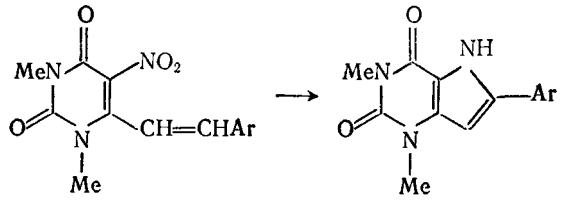
В родственном синтезе, который приводит к изомерному 6-этоксикарбонилзамещенному, используют эфиры типа (**345**), получаемые из 5-нитро-6-метилпиримидинов и диэтилоксалата. При восстановительной циклизации {схема (73)} эти эфиры дают, например, соединение (**346**) [464]. В другом близком случае вместо восстановления нитрогруппы применяют кислотный гидролиз 5-бензилиденаминогруппы [467]. Декарбоксилированием соответствующих кислот в присутствии медного катализатора рассмотренные выше сложные эфиры превращают в 9-дезазапурины со свободным положением 6 или 7 [464].



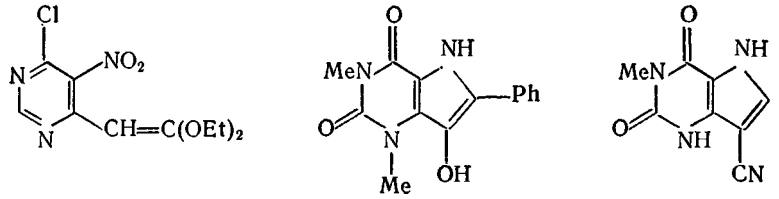
(**345**) (**346**) (73)

Из других примеров циклизаций второго типа можно указать на получение 6-арилзамещенных типа (**347**) при восстановлении триэтилфосфитом 5-нитроурацилов, несущих в положении 6 *п*-замещенный стирильный остаток (**348**) [468] {схема (74)}. Сход-

ные реакции протекают несомненно и при восстановительных циклизациях интермедиатов, получаемых из различных 5-нитропиримидинов и диметилацеталя диметилформамида, диэтилацеталя кетена (349) [469] или енаминов (N-стирилпирролидинов) [470].



(348) (347) (74)

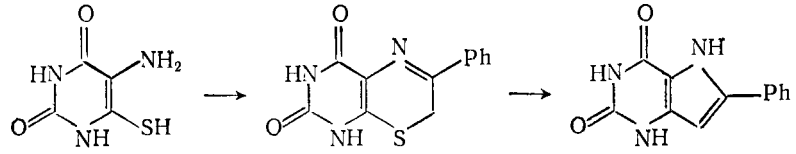


(349) (350) (351)

Фотохимическое восстановление (н. в.) упомянутых стирилпиримидинов в изопропаноле также приводит к (347) [471]. Однако если фотореакцию проводить в бензоле, то получают гидроксизамещенное (350) (н. в.).

Вероятно, к тому же типу относятся реакции цианвинильных производных диаминопиримидинов, продуктами которых являются нитрил (351) и соответствующий сложный эфир [472].

Из прочих реакций, относящихся к третьему типу, отметим взаимодействие 5-амино-6-меркаптопиримидиндиона-2,4 (352) с фенацилбромидом, приводящее через пиримидотиазиновый интермедиат (353) к 6-фенилпроизводному (354) {схема (75)} [473], а также синтез 9-дезазааденинонуклеозидов из фуразано[3,4-*d*]пиримидинов.

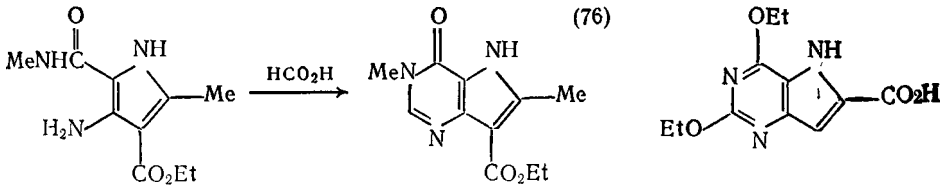


(352) (353) (354) (75)

Единственный пример синтеза 9-дезазапурина из соединений ряда пиррола — циклизация аминопирролкарбоксамида (355) с муравьиной кислотой, продуктом чего является сложный эфир (356) [474] {схема (76)}.

Для взаимных превращений различных производных пирроло[3,2-*d*]пиримидина используют реакции нуклеофильного замеще-





(355) (356) (76) (357)

ния. Атомы хлора в положении 2 и 4 восстанавливают водородом над Pd-катализатором, а вводят (с высокими выходами) действием оксихлорида фосфора на диоксосоединения (получают гидролизом диэтоксизамещенных) [464]. Реакции 2- и 4-хлорзамещенных с аммиаком [464] (при 200 °С), аминами, тиомочевиной, меркаптидами, алкоголятами и гидразингидратом протекают нормально, а оксосоединения (получаемые из соответствующих аминов действием азотистой кислоты) превращаются в тиосоединения с помощью $P_2S_5$. Атомы галогена в положении 6 также удаляются при каталитическом гидрировании.

Алкилирование тиогрупп приводит к ожидаемым алкилтиопроизводным [465] (это хороший путь к гидразино- и аминопроизводным), но при попытке бромирования 6-карбоновая кислота (357) дала 6,7-дибромид в результате превращения типа реакции Хунсдикера. Соответствующий сложный эфир, однако, бромировался гладко в положение 7 [475].

Для 9-дезазапуринов заявлены антибактериальная, диуретическая, кардиостимулирующая активность; среди них обнаружены стимуляторы центральной нервной системы (более слабые, чем кофеин) и вещества со слабой цитокининовой активностью. С помощью полуэмпирических расчетов методом МО получены данные об энергиях взаимодействия некоторых пар 9-дезазапуриновых оснований.

Наконец, имеется обзор по методам синтеза пирролопиримидинов, включая пирроло[3,2-*d*]пиримидины [381].

## ЛИТЕРАТУРА


1. *E. Fischer*, Ber, 1884, **17**, 329.
2. *J. H. Lister*, in «Fused Pyrimidines, Part II. The Purines», ed. D. J. Brown, Wiley-Interscience, London, 1971.
3. «Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry», ed. *W. W. Zorbach and R. S. Tipson*, Wiley-Interscience, London, 1973, vol. 2.
4. *B. Pullman and A. Pullman*, Adv. Heterocyclic Chem., 1971, **13**, 77.
5. *Е. С. Головчинская*. Усп. хим., 1973, **42**, 941.
6. *F. Bergmann, D. Lichtenberg, U. Reichman, and Z. Neiman*, «Proc. 6th Jerusalem Symposium on Quantum Chemistry and Biochemistry», ed. E. D. Bergmann and B. Pullman, Jerusalem, 1974, 397 и цитированные там работы.
7. «Proc. 4th Internat. Symp. Quantum Chem. and Biochem.», ed. E. D. Bergmann and B. Pullman, Jerusalem, 1972.

7а. *W. C. Coburn, M. C. Thorpe, J. A. Montgomery, and K. Hewson*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 1114.

7б. Varian NMR Spectra Catalogue, ed. *N. S. Bhacca, D. P. Hollis, L. F. Johnson, and J. A. Pier*, Varian Associates, Palo Alto, Calif., 1963.
7в. *J. A. Montgomery and H. J. Thomas*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 1411.
7г. *D. Lichtenberg, F. Bergmann, and Z. Neiman*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 1676.
8. *R. Shapiro*, Progr. Nucleic Acid Res., 1968, **8**, 73.
9. *S. P. Gupta and P. Singh*, Indian J. Chem., 1975, **13**, 668.
10. *Z. Nieman*, J. C. S. Perkin II, 1972, 568.
11. *N. Bodor, M. J. S. Dewar, and A. J. Harget*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 2929.
12. *M. Kamiya*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, **46**, 2235.
13. *M. N. Stamatiadou, T. J. Swissler, J. R. Rabinowitz, and R. Rein*, Biopolymers, 1972, **11**, 1217.
14. *F. Jordan and H. D. Sostman*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 6544.
15. *A. Pullman*, Proc. 2nd Internat. Symp. Quantum Chem. and Biochem., Jerusalem, 1969, p. 9.
16. *P. D. Lawley*, см. сс. 2, p. 439.
17. *J. Deutsch, Z. Neiman, and F. Bergmann*, in Ref. 7, p. 402.
18. *W. Traube*, Ber., 1900, **33**, 1371.
19. *G. B. Elion, W. H. Lange, and G. H. Hitchings*, J. Amer. Chem. Soc., 1956, **78**, 2858.
20. *G. D. Daves, C. W. Noell, R. K. Robins, H. C. Koppel, and A. G. Beaman*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 2633.
21. *H. Yamasaki and T. Hashizume*, Agric. Biol. Chem. (Japan), 1971, **35**, 122.
22. *J. Clark and J. H. Lister*, J. Chem. Soc., 1961, 5048.
23. *Б. Гернер, Л. Кренс* ЖОХ, 1946, **16**, 179.
24. *D. J. Brown and N. W. Jacobsen*, J. Chem. Soc., 1965, 3770.
25. *S. C. J. Fu, B. J. Hargis, E. Chinoporos, and S. Malkiel*, J. Medicin, Chem., 1967, **10**, 109.
26. *G. P. Hager, J. C. Krantz, J. C. Harmon, and R. M. Burgison*, J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Edn., 1965, **43**, 152.
27. *W. Traube and co-workers*, Annalen, 1923, **432**, 266.
28. *A. Albert, D. J. Brown and G. Cheeseman*, J. Chem. Soc., 1952, 1620.
29. *В. М. Черкасов, Л. К. Куриленко*, ХГС, 1970, 1432.
30. Ger. Pat. 2058912 (1971).
31. *H. F. Ridley, R. G. W. Spieckett, and G. M. Timmis*, J. Heterocyclic Chem., 1965, **2**, 453.
32. *H. G. Mautner*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 1914.
33. *S. Wawzonek*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 310.
34. Англ. пат. 1201997 (1970).
35. *L. F. Cavalieri, V. E. Blair, and G. B. Brown*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 1240.
36. *L. Birkhofer, H. P. Kuhlthau, and A. Ritter*, Chem. Ber., 1960, **93**, 2810.
37. *D. J. Brown*, J. Appl. Chem., 1959, **9**, 203.
38. *K. W. Merz and P. H. Stahl*, Arzeneim.-Forsch., 1965, **15**, 10.
39. *M. Ishidate and H. Yuki*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1957, **5**, 240.
40. *D. J. Brown and R. K. Lynn*, J. C. S. Perkin I, 1974, 349.
41. *H. Goldner, G. Dietz and E. Carstens*, Annalen, 1966, **691**, 142.
42. Неопубликованные данные из лаборатории автора.
43. *F. Yoneda, K. Ogiwara, M. Kanahori, and S. Nishigaki*, Chem. Comm., 1970, 1068.
44. *F. Yoneda and T. Nagamatsu*, J. C. S. Perkin I, 1976, 1547.
45. *F. Yoneda, M. Higuchi, T. Matsuuma, and K. Senga*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, **46**, 1836.
46. *E. C. Taylor and F. Yoneda*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 4464.
47. *F. Yoneda, S. Matsumoto, and M. Higuchi*, J. C. S. Chem. Comm., 1974, 551.
48. *F. Yoneda, S. Matsumoto, and M. Higuchi*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 146.
49. *K. Senga, H. Kanazawa, and S. Nishigaki*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 155.
50. *H. Bredereck, F. Effenberger, and E. H. Schweizer*, Chem. Ber., 1962, **95**, 956.
51. *R. A. Baxter and F. S. Spring*, J. Chem. Soc., 1945, 232.





52. *L. Bauer, C. N. V. Nambury, and D. Dhawan*, J. Heterocyclic Chem., 1964, **1**, 275, 1965, **2**, 220.
53. *A. Kolb, C. Gouyette, T. H. Dinh, and J. Igolen*, J. Heterocyclic Chem., 1975, **12**, 111.
54. *A. H. Cook and E. Smith*, J. Chem. Soc., 1949, 2329.
55. *M. Okutsu and A. Yamazaki*, Nucleic Acids Res., 1976, **3**, 231.
56. *A. Edenhofer*, Helv. Chim. Acta, 1975, **58**, 2192.
57. *R. B. Meyer, D. A. Shuman, and R. K. Robins*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 4962.
58. *P. C. Srivastava, G. A. Ivanovics, R. J. Rousseau, and R. K. Robins*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 2920.
59. *A. Kolb, T. H. Dinh, and J. Igolen*, J. Carbohydrates, Nucleosides, Nucleotides, 1975, **2**, 37.
60. Пат. ФРГ 2166506 (1974).
61. Пат. ФРГ 2160674 (1972).
62. *R. Manimoto, Y. Yoshioka, O. Miyashita, S. Shima, K. Imai, K. Kawazoe, and M. Honjo*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1975, **23**, 759
63. *G. Barnathan, T. H. Dinh, A. Kolh, A. Kolb, and J. Igolen*, European, J. Med. Chem., 1976, **11**, 67.
64. *C. C. Duke, A. J. Liepa, J. K. Macleod, D. S. Letham, and C. W. Parker*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 964.
65. *S. Kikkomaa-Shoyu, N. Yamaji, Y. Yuasa, and M. Kato*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1976, **24**, 1561.
66. *R. J. Badger and G. B. Barlin*, J. C. S. Perkin I, 1976, 151.
67. *R. Hayatsu, M. H. Studier, L. P. Moore, and E. Anders*, Geochem. Cosmochim. Acta, 1975, **39**, 471.
68. *C. Simionescu, T. Lixandru, C. Gorea and V. Gorduza*, Comp. rend. (C), 1975, **280**, 685.
69. *J. H. Boyer, J. Dunn, and J. Kooi*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1743.
70. Авт. свид. СССР 412196, Бюлл. изобр., № 3, с. 98 (1974); авт. свид. СССР 455959, Бюлл. изобр., № 1, с. 53 (1975).
71. *M. Sekiya and J. Suzuki*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1975, **23**, 2401.
72. *M. Sekiya, J. Suzuki, and Y. Terao*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1976, **24**, 1331.
73. *T. Ichikawa, T. Kato, and T. Takenishi*, J. Heterocyclic Chem., 1965, **2**, 253.
74. *E. C. Taylor, G. P. Beardsley, and Y. Maki*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 3211.
75. *C. Temple, C. L. Kussner, and A. Montgomery*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 3502.
76. *Y. Ohtsuka*, Bull. Chem. Soc. (Japan), 1970, **43**, 3909.
77. *Y. Ohtsuka*, Bull. Chem. Soc. (Japan), 1973, **46**, 506.
78. *C. Temple, R. L. McKee, and J. A. Montgomery*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 1671.
79. *A. Nagel and H. C. van der Plas*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1975, **23**, 2678.
80. *W. Hutzenlaub, H. Yamamoto, G. B. Barlin, and W. Pfleiderer*, Chem. Ber., 1973, **106**, 3203.
81. *F. Yoneda, K. Ogiwara, M. Kanahori, and S. Nikigashi*, Proc. 4th Int. Symp. Chem. Biol. Pteridines, 1969, 145.
82. *F. Yoneda and T. Nagamatsu*, Heterocycles, 1976, **4**, 749.
83. *M. Israel, S. K. Tinter, D. H. Trites, and E. J. Modest*, J. Heterocyclic Chem., 1970, **7**, 1029.
84. *D. W. Wiley, O. W. Webster, and E. P. Blanchard*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 1889.
85. *Y. Sazuki*, Bull. Chem. Soc. (Japan), 1974, **47**, 898.
86. *E. R. Garrett and P. J. Mehta*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 8532.
87. *R. L. Erskine and T. A. Steedman*, J. Appl. Chem. Biotechnol., 1975, **25**, 221.
88. *G. L. Gonser, H. d'A. Heck, and M. Anbar*, Anal. Biochem., 1976, **71**, 519.
89. *Y. Suzuki*, Bull. Chem. Soc. (Japan), 1974, **47**, 2077.
90. *Е. Г. Чаусер, С. Г. Вереникина, А. М. Юркевич*, ЖОХ, 1972, **42**, 1845.
91. *T. Fujii, C. C. Wu, and T. Itaya*, Chem. Pharm. Bull (Japan), 1973, **21**, 1835.
92. *J. C. Parham, N. J. M. Birdsall, T.-C. Lee, and T. J. Delia*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 2635.
93. *T. C. Lee, F. L. Lam, and G. B. Brown*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1547.

94. *J. Guettner, M. Horn, and W. Jungstand*, Arzneim-Forsch., 1971, **21**, 356.
95. *G. Zvilichovsky and J. Feingers*, J. C. S. Perkin I, 1976, 1507.
96. *F. Yoneda and Y. Sakuma*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1973, **21**, 448.
97. *A. A. Watson*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 2911.
98. *U. Wölcke, W. Pfleiderer, T. J. Delia, and G. B. Brown*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 981.
99. *G. Stoehrer, G. Salemnick, and G. B. Brown*, Biochemistry, 1973, **12**, 5084.
100. *E. C. Miller and J. A. Miller*, in «The Molecular Biology of Cancer», ed. H. Busch, Academic Press, New York, 1974, p. 377.
100a. *N. J. M. Birdsall, U. Wölcke, T.-C. Lee and G. B. Brown*, Tetrahedron, 1971, **27**, 5961, 5969.
101. *T. Fujii and T. Itaya*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1971, **19**, 1611.
102. *T. Fujii, T. Itaya, and S. Moro*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1972, **20**, 958.
103. *G.-F. Huang, M. Maeda, T. Okamoto, and Y. Kawazoe*, Tetrahedron, 1975, **31**, 1363.
104. *G.-F. Huang, T. Okamoto, M. Maeda, and Y. Kawazoe*, Tetrahedron Letters, 1973, 4541.
105. *D. F. Wiemer and N. J. Leonard*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 3438.
106. *J. A. Montgomery and C. Temple*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 4592.
107. *E. Fischer*, Ber., 1899, **32**, 435.
108. *Е. С. Головчинская*, Усп. хим., 1974, **43**, 2226.
109. *H. Vorbruggen and K. Krolikiewicz*, Annalen, 1976, 745 and refs, therein.
110. *Э. А. Арутюнян, В. И. Гунар, Е. П. Грачева, С. И. Завьялов*. Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, 655.
111. *E. Y. Sutcliffe and R. K. Robins*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 1662.
112. *J. Filip and L. Bohacek*, Radioisotopy, 1971, **12**, 949.
113. *R. W. Balsiger and J. A. Montgomery*, J. Org. Chem., 1960, **25**, 1573.
114. *Л. А. Гуторов, Л. А. Николаева, Е. С. Головчинская*. Хим.-фарм. журн., 1971, **5**, 17.
115. *A. Bendich, P. J. Russell, and J. J. Fox*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 6073.
116. *A. Giner-Sorolla and A. Bendich*, J. Medicin. Chem., 1965, **8**, 667.
117. *C. Temple and J. A. Montgomery*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 1417.
118. *G. H. Milne and L. B. Townsend*, J. Heterocyclic Chem., 1971, **8**, 379.
119. *A. Albert and D. J. Brown*, J. Chem. Soc., 1954, 2060.
120. Пат. ФРГ 2056327 (1971).
121. *E. C. Taylor and S. F. Martin*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 8095.
122. *H. Lettré, H. Ballweg, H. Maurer, and D. Rehberger*, Naturwiss, 1963, **250**, 224.
123. *M. Ikehara and Y. Ogiso*, J. Carbohydrates, Nucleosides, Nucleotides, 1974, **1**, 401.
124. *W. A. Nasutavicus and J. Love*, J. Heterocyclic Chem., 1974, **11**, 77.
125. *A. G. Beaman, J. F. Gerster, and R. K. Robins*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 986.
126. *C. L. Schmidt and L. B. Townsend*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1257.
127. *R. J. Badger and Barlin*, J. C. S. Perkin II, 1976, 1176.
128. *Е. П. Грачева, З. С. Волкова, В. И. Гунар, Э. А. Арутюнян, С. И. Завьялов*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1970, 420.
129. *R. J. Badger and G. B. Barlin*, J. C. S. Perkin II, 1974, 1854.
130. Яп. пат. 7039709 (1970); Chem. Abs. **75**, 5954.
131. *C. G. Tindall, R. K. Robins, and R. L. Tolman*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 3985.
132. *J. A. Montgomery and K. Hewson*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 463.
133. *J. H. Lister and J. Kiburis*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 1587.
134. *G. B. Barlin and A. C. Young*, J. Chem. Soc. (B), 1971, 821.
135. *J. Kiburis and J. H. Lister*, Chem. Comm., 1969, 381.
136. *J. Kiburis and J. H. Lister*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 3942.
137. *J. Donat and E. Carstens*, Chem. Ber., 1959, **92**, 1500.
138. *K. Bhushan and J. H. Lister*, Austral. J. Chem., 1976, **29**, 891.
139. *M. Eckstein, M. Gorczyca, and A. Zejc*, Acta, Pharm. Jugoslav., 1972, 22, 133; Chem. Abs., 78, 72070.
140. *F. Cramer, K. Randerath, and E. A. Schafer*, Angew. Chem., 1958, 70, 571; Biochem. Biophys. Acta, 1963, 72, 150.
141. *A. Giner-Sorolla, E. Thom, and A. Bendich*, J. Org. Chem., 1964, 29, 3209.
142. *U. Langenbeck and J. E. Seegmiller*, Anal. Biochem., 1973, 56, 34.
143. *A. A. A. Ismail and T. A. Dakin*, J. Chromatog., 1975, 110, 182.
144. *N. J. Leonard and J. A. Deyrup*. J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 2148.
145. *D. H. de Kock and H. G. Raubenheimer*, J. S. African Chem. Inst., 1971, 24, 91; Chem. Abs., 75, 63742.
146. *Г. Е. Устюжанин, В. В. Коломейцева, Н. С. Тихомирова-Сидорова*, ЖОХ, 1973, 43, 2093.
147. *K. Yamauchi, M. Hayashi, and M. Kinoshita*, J. Org. Chem., 1975, 40, 385.
148. *T. P. Seden and R. W Turner*, J. Heterocyclic Chem., 1975, 12, 1045.
149. *M. Rasmussen and J. H. S. Chan*, Austral. J. Chem., 1975, 28, 1031.
150. *T. Kureida and B. Witkop*, J. Org. Chem., 1970, 35, 3981.
151. *P. D. Lawley, D. J. Orr, and M. Jarman*, Biochem., J., 1975, 145, 73.
152. *P. F. Swann and P. M. Magee*, Biochem., J. 1971, 125, 841.
153. *F. W. Kreuger, R. Preussman, and N. Niepelt*, Biochem. Pharmacol., 1971, 20, 529.
154. *T. Fujii, F. Tanaka, K. Mohri, T. Itaya, and T. Saito*, Tetrahedron Letters, 1973, 4873.
155. *L. G. Marzilli, L. A. Epps, T. Sorrell, and T. J. Kistenmacher*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 3351.
156. *E. C. Taylor, Y. Maki, and A. McKillop*, J. Org. Chem., 1969, 34, 1170.
157. *L. Birkofer, A. Ritter, and H. P. Kühlthau*, Chem. Ber., 1964, 97, 934.
158. *R. A. Carapellotti, Ph. D. Thesis*, School of Pharmacy, State University of New York, 1976.
159. *R. A. Coburn*, J. Heterocuclic Chem., 1971, 8, 881.
160. *R. A. Coburn, R. A. Carapellotti, and R. A. Glennon*, J. Heterocyclic Chem., 1973, 10, 479.
161. *M. Rahat, F. Bergmann, and I. Tamir*, J. C. S. Perkin I, 1974, 2229.
162. *Z. Neiman, F. Bergmann, D. Lichtenberg, and J. Deutsch*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 1822.
163. *F. Bergmann, G. W. Chen, and M. Rahat*, J. C S. Perkin I, 1976, 90.
164. *М. Ю. Лидак, Я. Я. Шлуке, С. Е. Поритере*, ХГС, 1972, 1561.
165. *K. Okumura, T. Oine, Y. Yamada, M. Tonue, T. Adachi, T. Nagura, M. Kawazu, T. Mizoguchi, and I. Inoue*, J. Org. Chem., 1971, 36, 1573.
166. *И. Н. Грачева, А. Я. Вейнберг, Г. И. Самохвалов*, ЖОХ, 1971, **41**, 1376.
167. *P. A. Lyon and C. B. Reese*, J. C. S. Perkin I, 1974, 2645.
168. *G. B. Chheda and C. I. Hong*, J. Medicin, Chem., 1971, 14, 748.
169. *C. I. Hong, G. B. Chheda, S. P. Dutta, A. O'Grady-Curtis, and G. L. Trisch*, J. Medicin, Chem., 1973, 16, 139.
170. *W. Schulze, G. Letsch, and D. Tresselt*, Pharmazie, 1975, 30. 498.
171. Пат. ФРГ 2513693 (1975).
172. *J. P. Weidner and S. S. Block*, J. Medicin, Chem., 1972, 15, 564.
173. *H. Kasai and co-workers*, Biochemistry, 1976, 15. 898.
174. *C. Nofre, A. Lefier, and A. Cier*, Compt. rend., 1961, 253, 687.
175. *Z. Neiman*, Israel, J. Chem., 1971, 9.119.
176. *J. Salomon and D. Elad*, J. Org. Chem., 1973, 38, 3420.
177. *N. C. Yang, L. S. Gorelic and B. Kim*, Photochem. Photobiol., 1971, 13, 275.
178. *J. Salomon and D. Elad*, Tetrahedron Letters, 1971, 4783; Photochem. Photobiol., 1974, 19, 21.
179. *D. Leonov and D. Elad*, J. Org. Chem., 1974, 39, 1470.
180. *J. Salomon and D. Elad*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 3295.
181. *Maeda, K. Nushi, and Y. Kawazoe*, Tetrahedron Letters, 1974, 30, 2677.
182. *J. L. Fourrey, P. Jouin, and J. Moron*, Tetrahedron Letters, 1974, 3005.
183. *F. L. Lam and J. C. Parham*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 2839.
184. *C. Helene*, Photochem. Photobiol., 1973, 18, 534.
185. *A. J. Varghese*, Photophysiology, 1972, 7, 207.
186. *J. D. Engel*, Biochem. Biophys. Res. Comm., 1975, 64, 581.
187. *G. Grenner and H.-L. Schmidt*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1975, 23, 54.
189. *G. B. Chheda and R. H. Hall*, Biochemistry, 1966, 5, 2082.

190. *T. Itaya, T. Saito, S. Kawakatsu, and T. Fujii*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1975, 23, 2643.
191. *A. Vineze, R. E. L. Henderson, J. J. McDonald, and N. J. Leonard*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 2577.
192. *T. Fujii and T. Saito*, Chem Pharm. Bull. (Japan), 1973, **21**, 1954.
193. *C. R. Frihart and N. J. Leonard*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 7174; 1974, **96**, 5894.
194. *B. N. Holmes and N. J. Leonard*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 568.
195. *H. M. Berman, R. J. Rousseau, R. W. Mancuso, G. P. Kreishman, and R. K. Robins*, Tetrahedron Letters, 1973, 3099.
196. *Х. Л. Муравич-Александр, А. В. Ельцов, И. Эль-Сакка*, ЖОрХ, 1972, **8**, 1110.
197. *Y. Maki, M. Suzuki, and K. Ozeki*, Tetrahedron Letters, 1976, 1199.
198. *S. M. Hecht, B. L. Adams, and J. W. Kozarich*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 2303.
199. *W. Pendergast*, J. C. S. Perkin I, 1973, 2759.
200. *W. Girke*, Tetrahedron Letters, 1976, 3537.
201. *W. Pendergast*, J. C. S. Perkin I, 1975, 2240.
202. «The Ring Index» ed., *A. M. Patterson, L. T. Capell, and D. F. Walker*, American Chemical Society, Washington 1959 (and Suppls.).
203. *A. E. Chichibabin and A. W. Kirsanow*, Ber., 1927, **60**, 768.
204. *V. Petrow and J. Saper*, J. Chem. Soc., 1948, 1389.
205. *J. R. Vaughan, J. Krapcho, and J. P. English*, J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 1885.
206. *A. Albert and C. Pedersen*, J. Chem. Soc., 1956, 4683.
207. *F. Kögl, G. M. van der Want, and C. A. Salemink*, Rec. Trav. chim., 1948, **67**, 29.
208. *C. A. Salemink and G. M. van der Want*, Rec. Trav. chim., 1949, **68**, 1013.
209. *J. E. Schelling and C. A. Salemink*, Rec. Trav. chim., 1974, **93**, 160.
210. *J. A. Montgomery and K. Hewson*, J. Medicin. Chem., 1965, **8**, 708.
211. *K. B. de Roos and C. A. Salemink*, Rec. Trav. chim., 1969, **88**, 1263.
212. *C. Temple, B. H. Smith, C. L. Kussner, and J. A. Montgomery*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3784.
213. *D. L. Garmaise and J. Komlossy*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 3403.
214. *G. R. Revanker and S. Siddappa*, Monatsh., 1964, **95**, 242.
215. Франц. пат. 2046545 (1971).
216. Швейц. пат. 560, 594—596 (1975).
217. *M. Israel and A. R. Day*, J. Org. Chem., 1959, **24**, 1455.
218. Пат. США 3719683 (1973).
219. *J. W. Clark-Lewis and M. J. Thompson*, J. Chem. Soc., 1957, 442.
220. Пат. США 3818022 (1975).
221. Пат. США 3813407 (1974).
222. *A. Tensho, I. Shimizu, T. Takenawa, H. Kikuchi, T. Rokujo, and T. Kamiya*, J. Pharm. Soc. Japan, 1974, **94**, 708.
223. Пат. ФРГ 2147103 (1972).
224. *A. Dornow, O. Hahmann, and E. E. Rohe*, Arch. Pharm., 1957, **290**, 20; 1958, **291**, 368.
225. *V. Oakes, R. Pascoe, and H. N. Rydon*, J. Chem. Soc., 1956, 1045.
226. *R. K. Smalley*, J. Chem. Soc. (C), 1966, 80.
227. Пат. США 3325506 (1967).
228. *M. Israel, L. C. Jones, and E. J. Modest*, Tetrahedron Letters, 1968, 4811; A. Nawojski, Roczniki Chem., 1968, **42**, 1641.
229. *M. Israel and L. C. Jones*, J. Heterocyclic Chem., 1969, **6**, 735.
230. *B. Bobranski and J. Stankiewicz*, Diss. Pharm. Pharmacol., 1972, **24**, 301; Chem. Abs., **77**, 101547.
231. *M. Israel and L. C. Jones*, J. Heterocyclic Chem., 1973, **10**, 201.
232. *A. Albert and W. Pendergast*, J. C. S. Perkin I, 1973, 1794.
233. *R. A. Abramovitch and R. B. Rogers*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 1802.
234. *G. G. Aloisi, E. Bordignon, and A. Signor*, J. C. S. Perkin II, 1972, 2218.
235. *M. Ogata and H. Matsumoto*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1972, **20**, 2264.



236. *J. Elguero, A. Fruchier, and S. Mignonac-Mondon*, Bull. Soc. chim. France, 1972, 2916.
237. *Р. М. Быстрова, Ю. М. Ютилов*, ХГС, 1973, 570.
238. *Ю. М. Ютилов, Р. М. Быстрова*, ХГС, 1968, 954.
239. *Н. С. Мирошниченко. О. И. Шкребтий, А. В. Стеценко*, Укр. хим. ж. 1973, 39, 277.
240. *P. C. Jain, S. K. Chatterjee, and N. Anand*, Indian J. Chem., 1963, **1**, 30.
241. *Р. М. Быстрова, Ю. М. Ютилов*, ХГС, 1969, 378.
242. Англ. пат. 1114199 (1968).
243. *J. E. Schelling and C. A. Salemink*, Rec. Trav. chim., 1972, **91**, 650.
244. *F. Korte*, Chem. Ber., 1952, **85**, 1012.
245. *Ю. М. Ютилов, Р. М. Быстрова*, ХГС, 1970, 1146.
246. *J. A. Elvidge, J. R. Jones, C. O'Brien, A. E. Evans, and H. C. Sheppard*, J. C. S. Perkin II, 1973, 1889.
247. *Ю. М. Ютилов, Р. М. Быстрова*, ХГС, 1971, 1436.
248. *Н. Г. Корженевская, Е. В. Титов, Ю. М. Ютилов, Р. М. Быстрова*, ХГС, 1975, 90.
249. *S. M. Hecht, R. B. Frye, D. Werner, T. Fukui, and S. D. Hawrelak*, Biochemistry, 1976, **15**, 1005.
250. *В. И. Офицеров, З. В. Пушкарева, В. С. Макушин, К. В. Аглицкая*, ХГС, 1973, 1292.
251. *R. P. Panzica and R. K. Robins*, J. Heterocyclic Chem., 1972, **9**, 623, *M. Kawana, G. A. Ivanovics, R. J. Rousseau, and R. K. Robins*, J. Medicin. Chem., 1972, 15, 841.
252. *G. A. Ivanovics, R. J. Rousseau, M. Kawana, P. C. Srivastava, and R. K. Robins*, J. Org. Chem., 1974, 39, 3651.
253. *В. И. Офицеров, В. С. Мокрушин, В. И. Нифонтов, З. В. Пушкарева, В. В. Никифорова, Л. Н. Лыч*, ХГС, 1975, 1550.
254. *Y. F. Shealy, C. A. Krauth, and J. A. Montgomery*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 2150.
255. *M. A. Stevens, H. W. Smith, and G. B. Brown*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 3189.
256. *R. N. Naylor, G. Shaw, D. V. Wilson, and D. N. Butler*, J. Chem. Soc., 1961, 4845.
257. В. И. Офицеров, З. В. Пушкарева, В. С. Мокрушин, Т. В. Ропакова, ХГС, 1974, 428.
258. *J. A. Montgomery, R. D. Elliott, and H. J. Thomas*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1975, **255**, 292.
259. В. С. Мокрушин, В. И. Офицеров, Т. В. Ропакова, А. Г. Цаур, З. В. Пушкарева, ХГС, 1976, 556.
259a. *A. C. Chibnall*, J. Biol. Chem., 1924, **61**, 303.
260. *D. Ackermann and M. Mohr*, Z. Biol., 1936, **98**, 73.
261. *G. Habermehl and H. J. Preusser*, Z. Naturfosch., (B), 1970, **25**, 1451; Z. Naturforsch. (C), 1976, **31**, 118.
262. *S. A. Waksman and H. B. Woodruff*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1942, **49**, 207; *E. E. van Tamelen and co-workers*, J. Amer. Chem. Soc., 1961, **83**, 4295.
263. *A. S. Khokhlov and K. I. Shutova*, J. Antibiot., 1972, **25**, 501.
264. *J. Wellisch*, Biochem. Z., 1913, **49**, 173.
264a. *A. Neuberger*, Biochem. J., 1944, **38**, 309.
265. *A. Frankel and K. Zeimer*, Biochem. Z., 1920, **110**, 234.
265a. *T. Vitali and G. Bertaccini*, Gazzetta, 1964, **94**, 296.
266. *D. Heyl, E. Luz, S. A. Harris, and K. Folkers*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 3429, 3669.
267. *T. Vitali, F. Mossini, and G. Bertaccini*, Farmaco Ed. Sci., 1965, 20, 634; 1967, **22**, 821.
268. *F. B. Stocker, M. W. Fordice, J. K. Larson, and J. H. Thorstenson*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 2380.
269. *A. Brabianti, F. Dallavalle, E. Leporati, and G. Mori*, J. C. S. Dalton, 1973, 323.

270. *R. J. Rousseau, J. A. May, R. K. Robins, and L. B. Townsend*, J. Heterocyclic Chem., 1974, **11**, 233.
271. *R. K. Robins and co-workers*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 2916.
272. Пат. США 3919193 (1975).
273. *K. Knobloch and H. Kuehne*, J. prakt. Chem., 1962, **17**, 199.
274. *А. В. Стеценко, Н. С. Мирошниченко.* Укр. хим. ж. 1973, **39**, 703.
275. *F. H. Case*, J. Heterocyclic Chem., 1967, **4**, 157.
276. Пат. США 3759933 (1973).
277. *Y. Mizuno, T. Itoh, and K. Saito*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1964, **12**, 866.
278. *Y. Mizuno, T. Itoh, and K. Saito*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 2611.
279. *M. Israel and L. C. Jones*, J. Heterocyclic Chem., 1971, **8**, 797.
280. *G. C. Wright*, J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 601.
281. *G. B. Barlin*, J. Chem. Soc., (B), 1966, 285.
282. *Н. К. Береснева, Э. Р. Захс, Л. С. Эфрос, В. М. Трегер*, ХГС, 1972, 683.
283. *А. В. Казымов, Е. П. Щелкина, Л. В. Иванова, Н. В. Монич, А. Ф. Вомпе*, ХГС, 1970, 228.
284. *G. Cleve, H. Gibian, G.-A. Hoyer, D. Rahtz, E. Schroder, and G. Schulz*, Annalen, 1971, **747**, 158.
285. Яп. пат. 6925580 (1969); Chem. Abs., **72**, 21927.
286. *R. J. Rousseau, L. B. Townsend, and R. K. Robins*, Biochemistry, 1966, **5**, 756.
287. *Y. Mizuno, S. Tazawa, and K. Kageura*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1968, **16**, 2011.
288. *P. C. Jain and N. Anand*, Indian J. Chem., 1968, **6**, 616.
289. *J. A. May and L. B. Townsend*, J. C. S. Perkin I, 1975, 125.
290. *Н. С. Мирошниченко, А. С. Коваленко, А. В. Стеценко*, Укр. хим. ж. 1974, **40**, 258.
291. *Ю. М. Ютилов, И. А. Светилова*, ХГС, 1971, 428.
292. *Ю. М. Ютилов, И. А. Свертилова*, ХГС, 1973, 138; 1974, 854.
293. *Ю. М. Ютилов, Л. И. Ковалева*, ХГС, 1975, 1389.
294. *J. A. May and L. B. Townsend*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 64.
295. *S. Kitano, A. Nomura, Y. Mizuno, T. Okamoto, and Y. Isogai*, J. Carbohydrates, Nucleosides, Nucleotides, 1975, **2**, 299.
296. *Y. Matsushima and T. Hino*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1968, **16**, 2277.
297. *R. K. Robins, J. K. Horner, C. V. Greco, C. W. Noell, and C. G. Beames*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 3041.
298. Б. И. Сухоруков, В. Л. Полтев, Р. В. Полозов, И. А. Ильичева, ДАН СССР, 1973, **208**, 443.
299. *L. Hagenberg, H. G. Gassen, and H. Matthaci*, Biochem. Biophys. Res. Comm., 1973, **50**, 1104.
300. Пат. ФРГ 2349504 (1974); Chem. Abs., **81**, 19229.
301. *K. A. Hofmann and O. Ehrhart*, Ber., 1912, **45**, 2731.
302. *E. C. Taylor and R. W. Hendess*, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 1980.
303. *O. Castillani and J. F. Fernandes*, Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 1965, **7**, 275; Chem. Abs., **64**, 11598.
304. *Р. П. Бокалдере, А. Я. Лиепинь*, ХГС, 1973, 276.
305. *T. Hirata, L. M. Twanmoh, H. B. Wood, A. Goldin, and J. S. Driscoll*, J. Heterocyclic Chem., 1972, **9**, 99.
306. *L. Capuano and H. J. Schrepfer*, Chem. Ber., 1971, **104**, 3039.
307. *Р. П. Бокалдере, А. Я. Лиепинь, И. Б. Мажейка, И. С. Янковская, Э. Э. Лиепинь*, ХГС, 1973, 419.
308. *Р. П. Бокалдере, В. Я. Гринштейн*, ХГС, 1970, 563.
309. *S. Polanc, B. Vercek, B. Sek, V. Stanovnik, and M. Tisler*, Tetrahedron Letters, 1973, 1677; J. Org. Chem., 1974, **39**, 2143.
310. *P. Guerret, R. Jacquier, and G. Maury*, J. Heterocyclic Chem., 1971, **8**, 643.
311. *R. J. Deshpande and A. V. R. Roa*, Synthesis, 1974, 863.
312. *A. B. de Milo, J. E. Oliver, and R. D. Gilardi*, J. Heterocyclic Chem., 1973, **10**, 231.
313. *F. Yoneda, T. Nagamura, and M. Kawamura*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 658.
314. *F. Yoneda, M. Kawamura, T. Nagamatsu, K. Kuretoni, A. Hoshi, and M. Igo*, Heterocyclic, 1976, **4**, 1503.



315. *H. Kasai and co-workers*, Biochemistry, 1975, **14**, 4198.
316. *T. Ohgi, T. Goto, H. Kasai, and S. Nishimura*, Tetrahedron Letters, **1976, 367.**
317. *P. Nesbitt and P. Sykes*, J. Chem. Soc., 1954, 3057.
317a. *T. B. Johnson*, J. Amer. Chem. Soc., 1911, **33**, 758.
318. *J. Davoll*, J. Chem. Soc., 1960, 131.
319. *J. A. Montgomery and K. Hewson*, J. Medicin Chem., 1967, **10**, 665.
320. *Y. Mizuno, M. Ikehara, K. A. Watanabe, and S. Suzuki*, Chem. Pharm. Bull (Japan), 1963, **11**, 1091.
321. *E. Bisagni, J. P. Marquet, and J. Andre-Louisfert*, Bull. Soc. chim. France 1969, 4338.
322. *A. A. Santilli, A. C. Scotese, and D. H. Kim*, J. Heterocyclic Chem., 1975, **12** 1291.
323. *T. C. Lee, G. Salemnick, and G. B. Brown*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 2963.
324. Пат. ФРГ 1100030 (1961).
325. *D. H. Kim and A. A. Santilli*, J. Heterocyclic Chem., 1969, **6**, 819.
326. *P. A. Crooks and B. Robinson*, Canad. J. Chem., 1969, **47**, 2061.
327. *H. Ogura, M. Sakaguchi, and K. Takeda*, Chem. Pharm. Bull. (Japan). 1972, **20**, 404 and refs. therein.
328. Пат. США 3897433 (1975).
329. *W. Pfleiderer, L. Groezinger, and F. Sagi*, Chem. Ber., 1966, **99**, 3524.
330. *Y. Tamura, T. Sakaguchi, T. Kawasaki, and Y. Kita*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1976, **24**, 1160.
331. Пат. ЮАР 6902227 (1970).
332. *T. B. Johnson and E. F. Kohmann*, Amer. Chem. J., 1913, **49**, 186.
333. *J. Biggs and P. Sykes*, J. Chem. Soc., 1959, 1849.
334. *E. C. Taylor and R. W. Hendess*, J. Amer. Chem. Soc, 1964, **86**, 951; 1965, **87**, 1995.
335. *R. L. Tolman, R. K. Robins, and L. B. Townsend*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 524.
336. *T. D. Duffy and D. G. Wibberley*, J. C. S. Perkin I, 1974, 1921.
337. *H. Poehlmann, S. Heyne, R. Kraft, and S. Pfiefer*, Pharmazie, 1976, **31**, 28.
338. *H. Wamhoff and B. Wehling*, Chem. Ber., 1976, **109**, 2983.
339. *В. Г. Граник, Р. Г. Глушков*, Хим.-фарм. ж., 1967, **1**, 16.
340. *R. Richter and H. Ulrich*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 2614.
341. *R. A. West and L. Beauchamp*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 3809.
342. *R. A. West*, J. Org. Chem,. 1963, **28**, 1991.
343. *R. L. Tolman, R. K. Robins, and L. B. Townsend*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 2102; *M. Bobek, R. L. Whistler, and A. Bloch*, J. Medicin. Chem., 1972, **15**, 168.
344. *H. Iwamura and T. Hashizume*. Agric. Biol. Chem. (Japan), 1968, **32**, 1010.
345. *Y. Mizuno, M. Ikehara, K. A. Watanabe, and S. Suzuki*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 1331.
346. *R. L. Tolman, G. L. Tolman, R. K. Robins, and L. B. Townsend*, J. Heterocyclic Chem., 1970, **7**, 799.
347. *J. F. Gerster, B. C. Hinshaw, R. K. Robins, and L. B. Townsend*, J. Heterocyclic Chem., 1969, **6**, 207, 215.
348. *K. H. Schman and L. B. Townsend*, J. Carbohydrates, Nucleosides, Nucleotides, 1975, **2**, 177.
349. *R. A. West*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 4959; Brit. Pat. 981458 (1965).
350. *S. Senda and K. Hirota*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1974, **22**, 2921.
351. *F. Yoneda and M. Higuchi*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1972, **20**, 2076; *F. Yoneda, M. Higuchi, K. Senga, M. Kanohori, and S. Nishigaki*, ibid., 1973, **21**, 473.
352. *K. Senga, S. Nishigaki, M. Higuchi, and F. Yoneda*, Chem. Pharm., Bull. (Japan), 1972, **20**, 1473.
353. Англ. пат. 915303 (1963).
354. *J.-D. Bourzat and E. Bisagni*, J. Heterocyclic Chem., 1973, **10**, 511.
355. Пат. ФРГ 2042253 (1971).
356. *K. H. Schram and L. B. Townsend*, Tetrahedron Letters, 1974, 1345.

857. *K. H. Schram, S. J. Manning, and L. B. Townsend*, J. Heterocyclic Chem., 1975, **12**, 1021.
358. *K. Anzai, G. Nakamura, and S. Suzuki*, J. Antibiotics (Japan), 1957, **10A**, 201.
359. *S. Shirato, Y. Miyazaki, and I. Suzuki*, Hakko Kogaku Zasshi, 1967, **45**, 60; Chem. Abs., **69**, 26024.
360. *M. E. Smilson and R. J. Suhadolnik*, J. Biol. Chem., 1967, **242**, 2872.
361. *J. E. Pike, L. Slechta, and P. F. Wiley*, J. Heterocyclic Chem., 1964, **1**, 159.
362. *J. F. Gerster, B. Carpenter, R. K. Robins, and L. B. Townsend*, J. Medicin. Chem., 1967, **10**, 326.
363. *N. A. Berger and G. L. Eichhorn*, Biochemistry, 1971, **10**, 1847.
364. *T. A. Glassman, G. Klopman, and C. Cooper*, Biochemistry, 1973, **12**, 5013.
365. *G. Acs and E. Reich*, Antibiotics, 1967, **1**, 494; *R. J. Suhadolnik*, ibid., 1967, **2**, 400, 448.
366. *H. Nishimura, K. Katagiri, K. Sato, M. Mayama, and N. Shimaoka*, J. Antibiotics (Japan), 1956, **9A**, 60.
367. *K. V. Rao and D. W. Renn*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1963, 77.
368. *R. J. Suhadolnik and T. Uematsu*, J. Biol. Chem., 1970, **245**, 4365.
369. *Y. Kuchimo, H. Kasai, K. Nihei, and S. Nishimura*, Nucleic, Acids Res., 1976, **3**, 393.
370. *K. Ohkuma*, J. Antibiotics (Japan), 1960, **13A**, 361.
371. *B. C. Hinshaw, J. F. Gerster, R. K. Robins, and L. B. Townsend*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 236.
372. *K. H. Schram and L. B. Townsend*, J. Carbohydrates, Nucleosides, Nucleotides, 1974, **1**, 39.
373. *R. L. Tolman, R. K. Robins, and L. B. Townsend*, J. Heterocyclic Chem., 1971, **8**, 703.
374. *K. H. Schram and L. B. Townsend*, Tetrahedron Letters, 1971, 4757.
375. *D. H. Kim and A. A. Santilli*, Tetrahedron Letters, 1971, 2441; 1972, 2301; U. S. Pat. 3850928 (1974).
376. *J.-L. Imbach, J. L. Barascut, B. L. Kam, B. Rayner, C. Tamby, and C. Tapiero*, J. Heterocyclic Chem., 1973, **10**, 1069.
377. *K. Anzai and M. Matsui*, Agric. Biol. Chem. (Japan), 1973, **37**, 2431; Bull. Chem. Soc. Japan, 1974, **47**, 417.
378. *C. W. Noell and R. K. Robins*, J. Heterocyclic Chem., 1964, **1**, 34.
379. *M. J. Chenon, R. J. Pugmire, D. M. Grant, R. P. Panzica, and L. B. Townsend*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 4627, 4636.
380. *D. L. von Minden, J. G. Liehr, M. H. Wilson, and J. A. McCloskey*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 285.
381. *V. Amarnath and R. Madhav*, Synthesis, 1974, 837.
382. *L. B. Townsend and G. H. Milne*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1975, **255**, 91.
383. Яп. пат. 25298 (63); Chem. Abs., **60**, 7415.
384. *R. C. Parks and K. C. Agarwal*, Handb. Exp. Pharmacol., 1975, **38**, 47.
385. *K. R. H. Wooldridge and co-workers*, Nature, 1974, **251**, 650; J. Medicin. Chem., 1975, **18**, 1117.
386. *A. Albert*, J. Chem. Soc. (B), 1966, 427, 433.
387. *S. Gabriel and J. Colman*, Ber., 1901, **34**, 1234.
388. *I. K. W. Merz and P. H. Stahl*, Beitr, Biochem. Physiol. Naturstoffen Festschr., 1965, 285; Chem. Abs., **65**, 3877.
389. *D. Sen and P. Sengupta*, J. Indian Chem. Soc., 1973, **50**, 260.
390. *R. O. Roblin, J. O. Lampen, J. P. English, Q. P. Cole, and J. R. Vaughan*, J. Amer. Chem. Soc., 1945, 67, 290.
391. Англ. пат. 1338235 (1973).
392. *G. Nübel and W. Pfleiderer*, Chem. Ber., 1965, **98**, 1060.
393. *R. M. Cresswell, H. K. Maurer, T. Strauss, and G. B. Brown*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 408.
394. *Y. Maki, M. Suzuki, K. Izuta, and S. Iwai*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1974, **22**, 1269.
395. *E. C. Taylor, J. W. Barton, and W. D. Paudler*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 4961.
396. *F. R. Benson, L. W. Hartzel, and W. L. Savell*, J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 1816.





397. *Y. Maki and E. C. Taylor*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1972, **20**, 605.
398. *I. Jezo and Z. Volicky*, Chem. Zvesti, 1952, **6**, 357; Chem. Abs., **48**, 7019.
399. *A. Dornow and J. Helberg*, Chem. Ber., 1960, **93**, 2001.
400. *A. Albert*, J. Chem. Soc., (C), 1969, 152.
401. *A. Albert*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 230.
402. *A. Albert and K. Trott*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 344.
403. *A. Albert and H. Taguchi*, J. C. S. Perkin I, 1972, 449.
404. *A. Albert*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 2379.
405. *C. W. Smith, R. W. Sidwell, R. K. Robins, and R. L. Tolman*, J. Medicin, Chem., 1972, **15**, 883.
406. *A. Albert*, J. C. S. Perkin I, 1975, 345.
407. *A. Albert and C. J. Lin*, J. C. S. Perkin I, 1977, 210.
408. *A. Albert*, J. C. S. Perkin I, 1974, 2030.
409. *A. Albert*, J. C. S. Perkin I, 1972, 461.
410. *A. Albert*, J. C. S. Perkin I, 1973, 2659.
411. *A. Albert*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 2076.
412. *D. R. Sutherland and G. Tennant*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 706.
413. *A. Albert and H. Taguchi*, J. C. S., Perkin I, 1973, 2037.
414. *A. Albert*, J. C. S. Perkin I, 1976, 291.
415. *H. V. Blank, I. Wempen, and J. J. Fox*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 7175.
416. *H. V. Blank, I. Wenpen, and J. J. Fox*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 1131.
417. *T. Sasaki, K. Minamoto, M. Kino, and T. Mizuno*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 1100.
418 *K. Senga, Y. Kanamori, S. Nishigaki, and F. Yoneda*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1976, **24**, 1917.
419. *A. Albert, W. Pfleiderer, and D. Thacker*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 1084.
420. *H. Bredereck and W. Baumann*, Annalen, 1967, **701**, 143.
421. *R. B. Angier and J. W. Marisco*, J. Org. Chem., 1960, **25**, 759.
422. *M. Ridi, G. Franchi, S. Mangiavacchi, and M. P. Lombardini*, Boll. Chim. Farm., 1968, **107**, 401.
423. *J. Davoll*, J. Chem. Soc., 1958, 1593.
424. Пат. США 2993039 (1961).
425. *J. A. Montgomery, H. J. Thomas, and S. J. Clayton*, J. Heterocyclic Chem., 1970, **7**, 215.
426. *W. W. Lee, A. P. Martinez, G. L. Tong, and L. Goodman*, Chem. and Ind. (London), 1963, 2007.
427. *W. Hutzenlaub, R. L. Tolman, and R. K. Robins*, J. Medicin, Chem., 1972, **15**, 879.
428. *J. A. Montgomery and R. D. Elliott*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 1279.
429. *D. A. Baker, R. A. Harder, and R. L. Tolman*, J. C. S. Chem. Comm., 1974, 167.
430. Пат. США 2543333 (1951).
431. Бельг. пат. 841181 (1976).
432. *F. F. Blicke and H. C. Godt*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 2798.
433. *D. S. Bariana and C. Groudwater*, J. Heterocyclic Chem., 1969, **6**, 583; J. Medicin, Chem., 1971, **14**, 543.
434. *Р. С. Карлинская, Н. В. Хромов-Борисов*, ЖОХ, 1962, **32**, 1858.
435. *H. Ballweg*, Annalen, 1962, **657**, 141.
436. *B. M. Lynch, A. J. Robertson, and J. G. K. Webb*, Canad. J. Chem., 1969, **47**, 1129.
437. *H. Bredereck and W. Baumann*, Annalen, 1967, **701**, 157.
438. *A. Roush and E. R. Norris*, Arch. Biochem., 1950, **29**, 124.
439. *R. D. Elliott and J. A. Montgomery*, J. Medicin, Chem., 1976, **19**, 1186.
440. *D. J. Brown and M. N. Paddon-Row*, J. Chem. Soc. (C), 1967, 1856.
441. *D. R. Sutherland and G. B. Brown*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 1291.
442. *A. Albert and W. Pendergast*, J. C. S. Perkin I, 1972, 457.
443. *Y. Hirata, K. Iwashita, and K. Teshima*, Nagaya Sangyo Kagaku, 1957, No 9, 83; Chem. Abs., **51**, 12074.
444. *S. Yamada, T. Mizoguchi, and A. Ayada*, J. Pharm. Soc. (Japan), 1957, **77**, 441; Chem. Abs., **51**, 12107.

445. *L. L. Bennett and H. T. Baker*, J. Org. Chem., 1957, **22**, 707.
446. *Y. F. Shealy and C. A. O'Dell*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 2488.
447. *A. Albert and C. J. Lin*, J. C. S., Perkin I, 1977, 1819.
448. Пат. США 2714110 (1955).
449. *A. Albert and W. Pendergast*, J. C. S. Perkin I, 1973, 1625.
450. *L. G. Purnell, J. C. Shepherd, and D. J. Hodgson*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 2376.
451. *C. Temple, B. H. Smith, and J. A. Montgomery*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 52.
452. *C. Wentrup and W. D. Crow*, Tetrahedron, 1970, **26**, 3965.
453. *L. Kittler and G. Loeber*, Stud. Biophys., 1973, **36/37**, 5.
454. *L. Kittler and H. Berg*, Photochem. Photobiol., 1967, **6**, 199.
455. D. McDaniel (неопубликованные данные).
456. *F. Bergmann, M. Rashi, V. Reichman, and Z. Nieman, Israel J.* Chem., 1970, 8, 919.
457. *D. J. Hodgson* (частное сообщение).
458. *J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, and P. Linda*, Adv. Heterocyclic Chem. Suppl., 1, 1976.
459. *A. Albert*, in «Physical Methods in Heterocyclic Chemistry», ed. *A. R. Katritzky*, Academic Press, New York, vol. 1 (1963), p. 1; vol. 3 (1971), p. 117; Ref. 3, p. 1.
460. *P. Dea, G. R. Revankar, R. L. Tolman, R. K. Robins, and M. P. Schweizer*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 3226.
461. *H. D. Luedemann, E. Westhof, and I. Cuno*, Z. Naturforsch. (C), 1976, **31**, 135.
462. *S. M. Hecht*, Anal. Biochem., 1971, **44**, 262.
463. *A. Albert*, Chem. and Ind. (London), 1970, 365.
464. *K. Tanaka, T. Sugawa, R. Nakamori, Y. Sanno, Y. Ando, and K. Imai*, J. Pharm. Soc. Japan, 1955, **75**, 770; Chem. Abs., **49**, 14001; Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1964, **12**, 1024, 1030.
465. *S. Senda and K. Hirota*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1974, **22**, 2593.
466. *F. L. Rose*, J. Chem. Soc., 1954, 4116.
467. *W. Pfleiderer and H. Mosthaf*, Chem. Ber., 1957, **90**, 738.
468. *E. C. Taylor and E. E. Garcia*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 655.
469. *J. A. Montgomery and K. Hewson*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 1528.
470. *J. A. Montgomery and A. G. Laseter*, J. Heterocyclic Chem., 1972, **9**, 1077.
471. *S. Senda, K. Hirota, and M. Takahashi*, Heterocyclic, 1976, **4**, 461.
472. *Y. Okamoto and T. Ueda*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1976, **24**, 547.
473. *H. Fenner and H. Motschall*, Tetrahedron Letters, 1971, 4185.
474. *T. Murata and K. Ukawa*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1974, **22**, 240.
475. *F. Cassidy, R. K. Olsen, and R. K. Robins*, J. Heterocyclic Chem., 1968, **5**, 461.

## 17.6. ТРЕХ-, ЧЕТЫРЕХ- И СЕМИЧЛЕННЫЕ АЗАГЕТЕРОЦИКЛЫ

*Р. К. Смолли (University of Salford)*

### 17.6.1. ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что обсуждаемые в этом разделе гетероциклы весьма различны по структуре, они имеют ряд общих черт, из которых не последней является отсутствие ароматического характера. Действительно, неустойчивость некоторых из этих циклических систем является следствием наличия дестабилизованной антиароматической группировки, включающей $4n$ $\pi$-электронов [1]. Микроциклы, в частности 2*H*-азирины, являются чрезвычайно удобными синтонами для получения моно-, ди- и триазепинов, поскольку многие их превращения сопровождаются расширением цикла. В свою очередь, азепины, будучи неплоскими неароматическими полиенами, претерпевают разнообразные реакции сужения цикла с образованием аренов, гетероаренов и бициклических валентных изомеров. Превращения колец в гетероциклах явились предметом обширного и авторитетного обзора [2].

В этой главе обсуждение многих гидро-, оксо- и диоксопроизводных, в частности азепинов, сведено к минимуму, хотя в соответствующих разделах приведены ссылки на ведущие работы по их химии. Особое внимание уделено химии ненасыщенных систем.



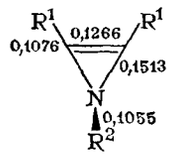
### 17.6.2. АЗИРИНЫ

Название азирины используется для обозначения азациклопропеновой системы. Возможны две изомерные формы: 1*H*-азирины (**1**) и 2*H*-азирины (**2**). Эта номенклатура признана предпочтительной Британским химическим обществом, Chemical Abstracts и Ring Index. Однако может возникнуть путаница, поскольку используется и другая система [3], в частности в американской литературе, в которой соединения (**1**) и (**2**) называют 2-азиринами и 1-азиринами.

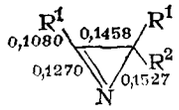
#### 17.6.2.1. *1H*-Азирины

В противоположность 2*H*-азиринам, химия которых довольно хорошо изучена [4], 1*H*-азирины до сих пор не охарактеризованы и известны только как нестабильные интермедиаты. Их неустойчивость обусловлена не только большим ангулярным напряжением, присущим каждому ненасыщенному трехчленному циклу, но также перекрыванием свободной пары электронов атома азота с двойной углерод-углеродной связью, что приводит к дестабилизующей антиароматической $4\pi$-электронной системе. О величине этой дестабилизации можно судить по результатам расчетов неэмпирическими методами [5], которые показывают, что 2*H*-азирин на 169 кДж/моль устойчивее 1*H*-изомера. Это различие может быть уменьшено, если вывести атом азота из плоскости цикла [все атомы трехчленного цикла, естественно, лежат в одной плоскости, так что речь должна идти о выведении атома азота из плоскости $R^1C{=}CR^2$ в структуре (**1**)], и последующие теоретические исследования [6] показали, что величина $\Delta H$ (теплота гидрирования), принятая как мера антиароматической дестабилизации, уменьшается с 263—277 кДж/моль до 162—199 кДж/моль при переходе от планарной к непланарной структуре 1*H*-азирина. Азиринил-катион (**3**) характеризуется существенной $\pi$-делокализацией [7] и его можно получить как стабильную

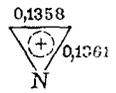
ароматическую частицу. Для структур (1)—(3) представлены некоторые данные о геометрии, полученные теоретическим путем, а также физические константы азиринов и их катиона (длины связей в нм) [5—7].




∠H–N–плоскость 72,1°
Дипольный момент 2,51D
(1)

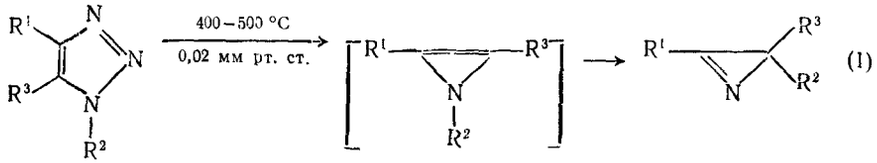



∠H–C–H 114,5°
2,56 D
(2)




∠C–N–C 58°
∠N–C–C 60,1°
(3)

Излюбленным путем синтеза 1*H*-азиринов является присоединение нитренов к алкинам. Ранние попытки использовать в этой реакции этоксикарбонилнитрен :$NCO_2Et$ не увенчались успехом [4]. Однако при взаимодействии гексина-3 с *N*-нитренофталимидом Рису и сотр. [8а] удалось выделить 2*H*-азирин (**2**, $R^1 = Et$, $R^2$ = фталимидо), который по всей вероятности получается в результате перегруппировки первоначально образующегося весьма нестабильного 1*H*-азирина (**1**, $R^1 = Et$, $R^2$ = фталимидо). Те же авторы убедительно доказали промежуточное образование 1*H*-азирина при вакуумном пиролизе изомерных триазолов (**4а**) и (**4б**) {схема (1)} [8б, в]. Выделение идентичных смесей изомерных 2*H*-азиринов (**6а**) и (**6б**) (вместе с продуктами их пиролиза) предполагает существование общего интермедиата, которым, по заключению авторов, является 1*H*-азирин (**5**). Последующее изучение пиролиза замещенных [5-$^{13}$C]-меченых триазолов [9] подтвердило эти результаты.




(1)

(**4**) (**5**) (**6**)

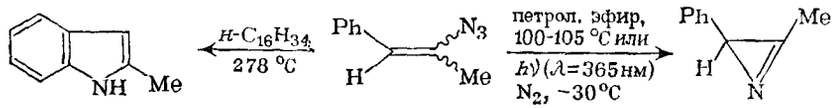
$R^2$ = фталимидо

а ($R^1$ = Me, $R^3$ = Me)
б ($R^1$ = Ph, $R^3$ = Me)

### 17.6.2.2. 2*H*-Азирины

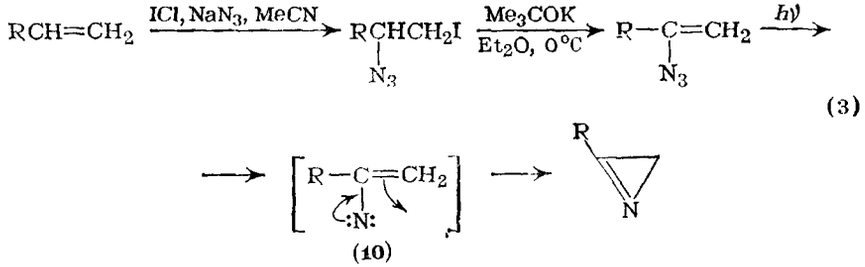
2*H*-Азирины были впервые выделены как побочные продукты синтеза α-аминокетонов при действии *n*-тозилхлорида на кетоксимы в пиридине {реакция Небера, см. схему (5)}. Очень большое напряжение цикла в таких интермедиатах вызывало сомнение в существовании структур типа (**7**), но повторное критическое изучение этой реакции, которое провели Крам и Хатч, подтвердило 2*H*-азириновую структуру [4]. Однако реакция Небера и многие ее вариации не представляют большой ценности как общий метод синтеза 2*H*-азиринов, хотя модифицированная реакция Небера в случае метиодида диметилгидразона изобутирофенона приводит к 2,2-диметил-3-фенил-2*H*-азирину (**6**, $R^1$ = Ph, $R^2 = R^3$ = Me) с выходом 85 % [4].

Первый общий синтез 2*H*-азиринов был развит Смолинским [10а] и использовал парофазный пиролиз α-винилазидов. Напротив, так называемые терминальные азиды, т. е. β-винилазиды по данным [10б] дают при пиролизе продукты, отличающиеся от 2*H*-азиринов. Впоследствии было показано, что хотя β-стирилазиды, например (**8**), при разложении в кипящем *н*-гексадекане (т. кип. 287 °C) дают главным образом индолы, термолиз при более низких температурах (100—120 °C) или, что лучше, фотолиз в атмосфере азота при —30 °C позволяют выделить с количественными выходами 2*H*-азирины, например (**9**) {схема (2)} [11а, б].




(**8**) (**9**)

Синтетическое значение этого метода возросло после того, как было обнаружено [12], что присоединение к алкенам иодида азота (генерируемого *in situ* взаимодействием монохлорида иода и азида натрия в диметилформамиде или ацетонитриле) с последующим дегидроиодированием {схема (3)} представляет собой общий путь синтеза труднодоступных винилазидов. Фотолитическое разложение последних является предпочтительным [3], поскольку позволяет поддерживать низкие температуры, тем самым снижая до минимума возможность разложения 2*H*-азиринов, которые часто термолабильны.

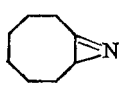



(3)

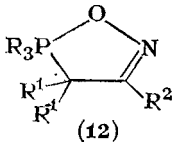
(**10**)

Получен широкий ряд 2*H*-азиринов, включающий конденсированную бициклическую систему (**11**) [3, 13]; выходы в целом хорошие и побочных продуктов образуется немного. Образование

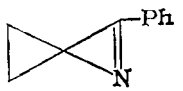
азирина, вероятно, протекает через винилнитреновый интермедиат, например (10), хотя обсуждались и альтернативные пути [3, 4].



(11)



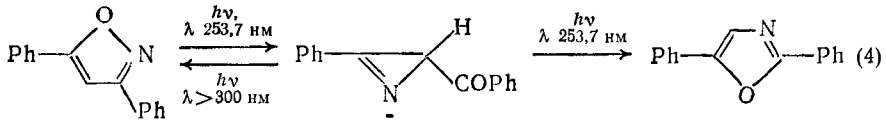
(12)



(13)

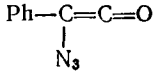
Имеются и другие синтетические методы [4]. В частности, термическое разложение оксазафосфолов (12) (легко получаются путем 1,3-диполярного циклоприсоединения из нитрилоксидов и алкилиденфосфоранов) является удобным путем, который привел к получению некоторых новых 2*H*-азиринов, таких как спиросоединение (13) (выход 84 %).

Следует упомянуть фотоиндуцированную изоксазол-оксазольную перегруппировку {схема (4)}, включающую образование 2*H*-азиринового интермедиата, который можно выделить. Это превращение не является препаративным методом, но представляет наглядный пример зависимости направления реакции от длины волны [4].

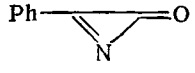


(12 %) (82 %)

Попытка получения азиринонов (азациклопропенонов) с помощью модификации винилазидного метода не привела к успеху [14]. Азидокетеновый предшественник (14), хотя его и можно зафиксировать при —60 °С в виде циклоаддукта с бензилиденанилином, оказался при температурах выше —30 °С нестабильным и разлагался, возможно с промежуточным образованием азиринона (15), на бензонитрил и монооксид углерода.



(14)

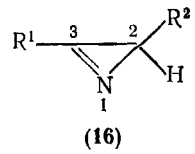


(15)

### 17.6.2.3. Физические и спектроскопические свойства

Высокая реакционная способность и относительная легкость получения 2*H*-азиринов делают их весьма привлекательными реагентами для синтеза. Однако при их использовании необходима определенная осторожность, поскольку большинство алкил- и арилзамещенных являются жидкостями с неприятным запахом, раздражающими кожу и не всегда термически стабильными [4, 10а, 11б]. По этим причинам реакции, особенно с нестабильными 2*H*-азиринами, часто проводят, генерируя азирин *in situ* из подходящего винилазида.

Для 3-алкил-2*H*-азиринов характерна аномально высокая частота валентных колебаний C=N (1770—1775 $см^{-1}$), которая понижается до 1740 $см^{-1}$ в случае 3-фенилзамещенного и отражает высокое напряжение гетероцикла [3]. Напротив, для 3-незамещенных 2*H*-азиринов $\nu_{C=N}$ проявляется при 1650—1660 $см^{-1}$, что близко к величине, обычно наблюдаемой в случае иминов с открытой цепью [11б]. Имеется сводка спектров $^1$H-ЯМР некоторых 2*H*-азиринов [11б, 15], из которой следует, что водород при С-3 существенно дезэкранирован и имеет химический сдвиг, близкий к 0 τ [3, 11б]. Некоторые данные $^{13}$C-ЯМР для 2*H*-азиринов представлены рядом с формулой (16). Следует отметить большую величину константы взаимодействия $J_{C-2,H}$, равную 186 Гц, что считают показателем относительно высокой степени (≈37,3 %) *s*-характера связи С—Н, а также величину химического сдвига С-2, которую предложено считать диагностической для 2*H*-азиринов [16].

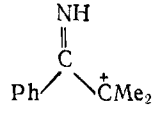


(16)

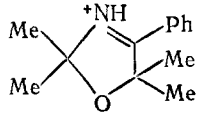
| | C-2 | C-3 млн$^{-1}$ |
|---|---|---|
| $R^1 = Ph$, $R^2 = H$ | 19,58 | 165,74 |
| $R^1 = Ph$, $R^2 = Me$ | 22,33 | 172,43 |
| $R^1 = R^2 = Ph$ | 22,66 | 163,80 |

### 17.6.2.4. Реакции с электрофильными и нуклеофильными реагентами

2*H*-Азирины не проявляют основного характера, будучи нерастворимы в разбавленной соляной кислоте, но они растворимы в концентрированной кислоте со слабым разложением. В безводной хлорной кислоте они ведут себя как катионы, образующиеся в результате раскрытия кольца, например (17), который с ацетоном или ацетонитрилом образует циклоаддукты, например (18) [4].



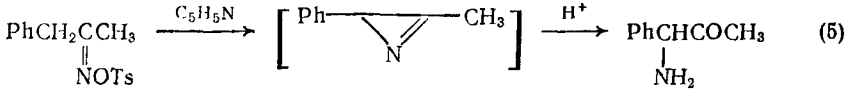
(17)



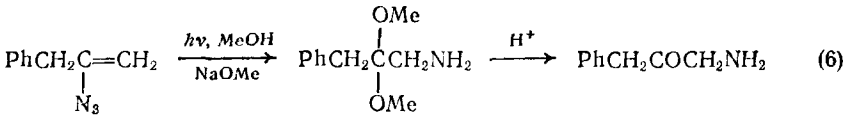
(18)

Катализируемый кислотой гидролиз 2*H*-азиринов, получаемых фотолизом винилазидов, с образованием α-аминокетонов является полезным дополнением к реакции Небера {схема (5)}, поскольку позволяет получать аминокетоны, например (19) {схема (6)}, которые не всегда доступны с помощью реакции Небера. Выходы аминокетонов существенно повышаются при использовании моди-

фикации, приведенной на схеме (6). Кеталь (**20**) обычно не выделяют, а прямо гидролизуют до нужного продукта [3]. Предложено также использовать эту реакцию для синтеза α-аминоальдегидов, недоступных по реакции Небера [4]. Однако это, по-видимому, не реализовано.



(5)



(6)

(7) (20) (19)

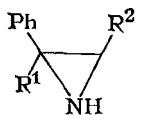
Присоединение органических кислот к иминной связи сопровождается быстрым расщеплением кольца в образовавшемся 2-ацилоксиазиридине. Однако *п*-толуолсульфиновая кислота дает стабильные аддукты, например (**21**, $R^1 = n\text{-}MeC_6H_4SO_2$, $R^2 = Me$ или Ph). Аналогично присоединение хлорангидридов, ангидридов кислот и имидоилхлоридов приводит непосредственно к 2-замещенным *N*-ацилазиридинам, которые в мягких условиях перегруппировываются с образованием гетероциклов большего размера и/или ациклических продуктов [2, 4]. Аддукты с хлорангидридами оказались удобными и для получения функционализованных *N*-ацилазиридинов и оксазолинов (например, содержащих азидо- и метоксигруппы) [17].

Восстановление 2*H*-азиринов литийалюминийгидридом протекает быстро и стереоспецифично, в силу чего служит удобным синтезом *цис*-азиридинов [4]. Напротив, каталитическое восстановление (Pd/C или Ni Ренея) вызывает расщепление связи C—N с образованием нестабильных иминов. Стереоспецифическое *цис*-присоединение реагентов Гриньяра по иминной связи 2*H*-азиринов напоминает синтез азиридинов по Кемпбелу (действие реагентов Гриньяра на кетоксимы), и имеются некоторые данные [18], что азирины являются интермедиатами в последнем превращении, идущем по типу реакции Небера.

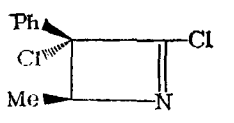
Изучены реакции 2*H*-азиринов с карбанионами, получаемыми из ацетофенона, этилового эфира бензоилуксусной кислоты и бензилцианида [4]. В каждом из этих случаев первоначальная атака по иминному углероду сопровождается перегруппировкой, приводящей обычно к пятичленному гетероциклу. Особенно интересна реакция 3-фенил-2*H*-азирина с диметилсульфонийметилидом {схема (7)}, которая представляет собой первый синтез циклической системы 1-азабицикло[1.1.0]бутана (**22**, $R^1 = R^2 = H$) [19].

Другие попытки получения азабициклобутана присоединением дихлоркарбенов к 2*H*-азиринам приводили только к *N*-винилами-



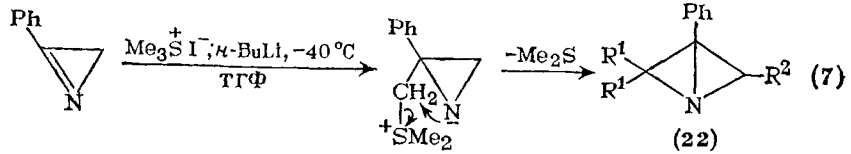


(21)



(23)

нам. Однако при —100 °C трихлорметиллитий и 2-метил-3-фенил-2*H*-азирин образуют аддукт (**21**, $R^1 = CCl_3$, $R^2 = Me$), который при обработке сильным основанием ($Me_3COK$/ДМСО) через азабициклобутан (**22**, $R^1 = Cl$, $R^2 = Me$) перегруппировывается с выходом 55 % в 3,4-дигидродихлор-1-азетин (**23**) [20].



(7)

(22)

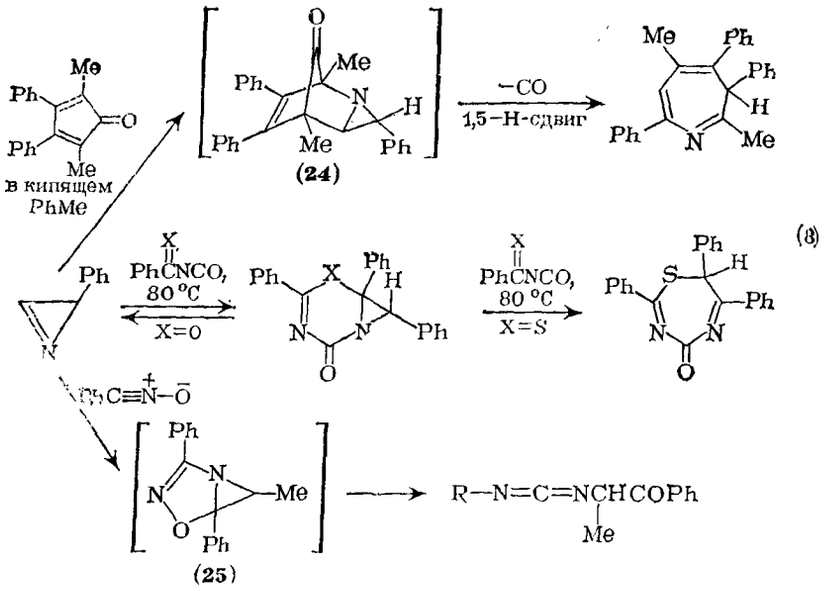
### 17.6.2.5. Димеризация

Пиразины и пиридазины, описанные как продукты, образующиеся при действии кислоты на 3-арил- [4] и 3-амино-2*H*-азирины [21], получают также при димеризации 2*H*-азиринов, индуцируемой карбонилами металлов VI группы (Mo, Cr, W) [22а] или ионами серебра [22б]. Однако течение димеризации сильно зависит от природы металла. Так, $Fe_2(CO)_9$ способствует образованию 2,5-диарилпирролов [22в], а в присутствии комплексов родия(I) при обычной температуре получаются 2-стирилиндолы [22г].

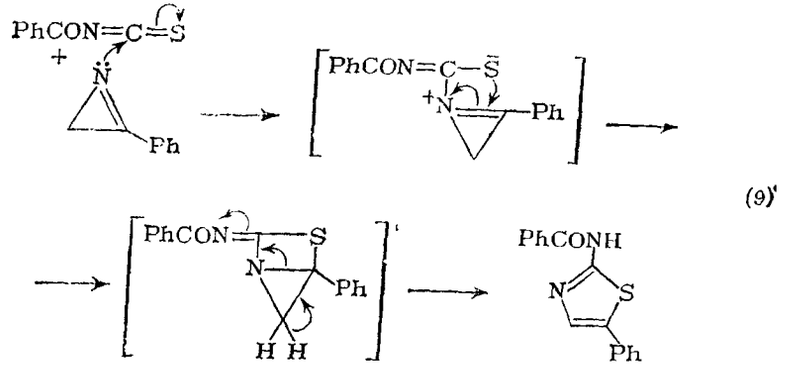
### 17.6.2.6. Реакции циклоприсоединения

Реакционная способность двойной связи азиринов отражается в легкости ее участия как 2π-компонента в реакциях типа присоединения по Дильсу-Альдеру и (в меньшей степени) в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Некоторые типичные примеры многочисленных известных превращений такого рода представлены на схеме (8) [23а].

Следует отметить легкость, с которой 2*H*-азирины захватываются циклопентадиенонами с образованием *эндо*-аддуктов, например (**24**), превращающихся с выделением оксида углерода и дисротаторным разрывом связи C—N исключительно в 3*H*-азепины [23б]. (Более подробно об этой и родственных реакциях образования семичленного цикла см. разд. 17.6.9.2 и 17.6.11.). Циклоаддукты нитрилоксидов и 2*H*-азиринов, например (**25**), спонтанно разлагаются, образуя с высокими выходами (80 %) карбодиимиды [23а]. Образование аллильных азидов при взаимодействии азиринов с диазометаном включает, вероятно, первоначальное 1,3-диполярное циклоприсоединение [23а].




В отличие от исключительного [4 + 2]-циклоприсоединения, наблюдаемого для тиобензоилизоцианата и бензоилизоцианата {см. схему (8), X = S или O соответственно}, в случаях бензоилизотиоцианата PhCONCS {схема (9)} и дифенилкетена имеет место полярное ступенчатое [2 + 2]-циклоприсоединение [23а]. Отмечались также региоселективные реакции [2 + 2]-циклоприсоединения 3-арил-2*H*-азиринов и дисульфида углерода [23а].

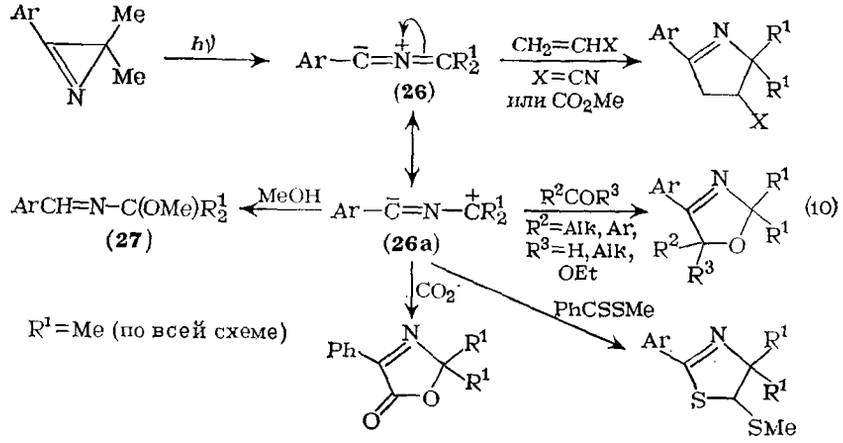



### 17.6.2.7. Фотолитические и термолитические реакции

Большой интерес вызвала фотохимия 2*H*-азиринов; вопросы механизма и синтетические аспекты этого раздела химии азиринов суммированы в подробных обзорах [25, 26]. Ранее независимо

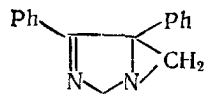


Падва и Шмидт и их сотр. показали, что арил-2*H*-азирины подвергаются при фотолизе необратимому раскрытию цикла с образованием 1,3-диполярных нитрилилидов (**26**) ↔ (**26а**), которые легко вступают в меж- и внутримолекулярные реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с разнообразными диполярофилами, включая редкий случай, когда характер диполярофила проявляет диоксид углерода [25] {схема (10)}.

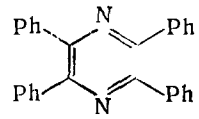



В последнее время интересы исследователей сосредоточены на вопросах регио- и стереоселективности реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения. Рассмотрение 1,3-диполей с позиций теории граничных молекулярных орбиталей [26] показывает, что в случае нитрилилидов переходное состояние циклоприсоединения стабилизуется взаимодействием ВЗМО диполя с НСМО диполярофила. Поэтому знание относительных величин коэффициентов ВЗМО диполя и НСМО диполярофила позволяет предвидеть региоспецифичность реакций циклоприсоединения. Такие данные для нитрилилида (**26а**, $R^1$ = Me) получены при фотолизе 2-арилазирина в метаноле, когда образовался только один метоксиимин (**27**, $R^1$ = Me) [24а]. На основании этого результата сделан вывод, что предпочтительной мезомерной формой данного диполя является (**26а**), где местом с наибольшей электронной плотностью является скорее ди-, чем тризамещенный углеродный центр. Такое отнесение подтверждается региоспецифичностью, наблюдающейся в случае реакций циклоприсоединения нитрилилидов.

В отсутствие диполярофилов или в случаях, когда кратные связи имеют низкую диполярофильность, нитрилилид (**26а**, $R^1$ = = H) вступает в реакцию циклоприсоединения со второй молекулой азирина, давая диазабициклогексан (**28**), а не диазобициклопентан, как предполагалось первоначально [24а]. Фотолиз 2,3-дифенил-2*H*-азирина при низкой температуре (—160 °C) приводит к гексатриену (**29**) [24а, 25].

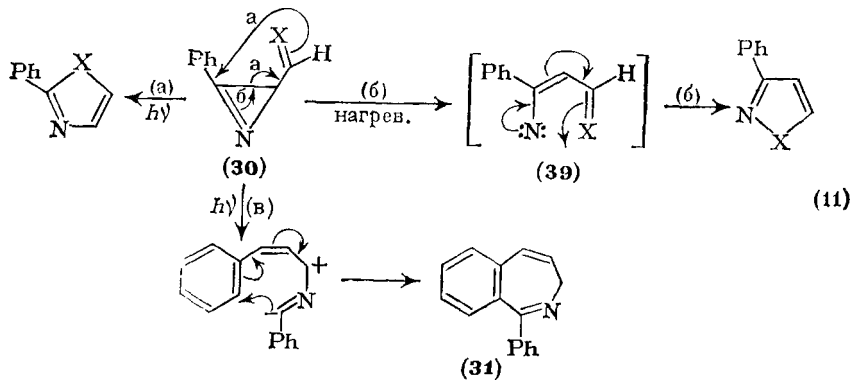


(28)



(29)

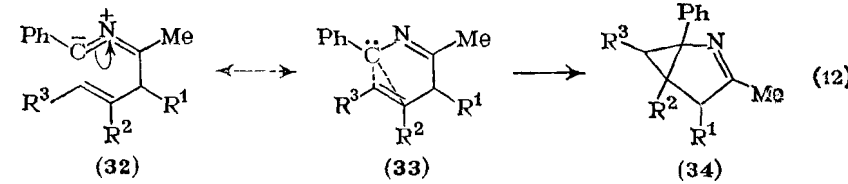
Быстро развивающимся разделом химии 1,3-диполей является изучение внутримолекулярного циклоприсоединения, которое возможно при геометрически благоприятном расположении дипольного и диполярофильного фрагментов одной и той же молекулы [24б]. Описано много примеров [24б, 27а], в том числе с участием нитрилилидов — производных 2*H*-азиринов {схема (11), путь (а)}. Интересен *транс*-стирилазирин (**30**, X = CHPh), который, реагируя по направлению (а), дает 2,3-дифенилпиррол в отличие от его *цис*-изомера, претерпевающего новое превращение в 2-бенз-3*H*-азепин (**31**) {схема (11), путь (в)} [24б] (см. также разд. 17.6.9.2).



(11)

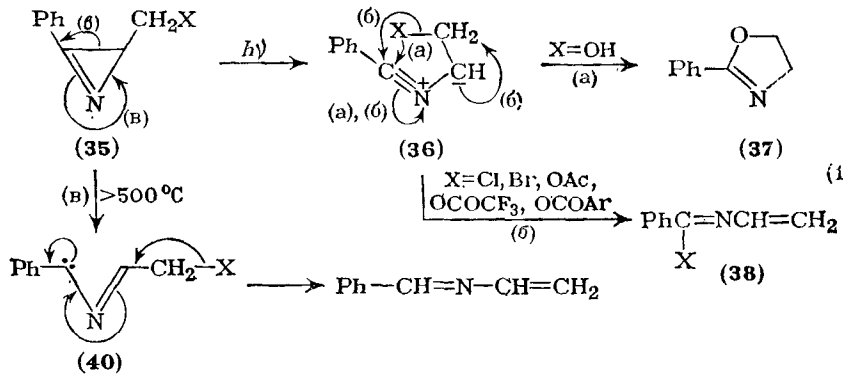
пути (а), (б): X = O, NPh, CHCN, CHCHO, $CHCO_2Me$
путь (б): X = CHPh

В ходе исследований внутримолекулярного циклоприсоединения нитрилилидов [24а] обнаружен первый случай циклоприсоединения, в котором нитрилилид (**32**) ведет себя не как 1,3-диполь, а как мезомерный карбеноид (**33**), претерпевая внутримолекулярное присоединение карбеноподобного центра по благоприятно расположенной аллильной двойной связи, в результате чего образуется бициклический продукт (**34**) {схема (12)}. Нормальное 1,3-диполярное циклоприсоединение затруднено геометрией аллилнитрилилида (**32**), которая препятствует обычному сближению диполя и диполярофила в параллельных плоскостях, необходимому для успеха реакции. Обнаружены и другие примеры такого поведения нитрилилидов [27б], и обращено внимание не только на несогласованный характер подобных реакций циклоприсоединения, но также на их сходство с необычным альтернативным ступенчатым бирадикальным механизмом 1,3-диполярного циклоприсоединения, выдвинутым Файрстоуном [28], но резко отвергнутым Хьюсгеном [29].



(12)

Другие новые данные касаются фотопревращений 2-(гидроксиметил)-2*H*-азирина (**35**, X = OH) и его производных [24а]. Фотолиз родоначального спирта генерирует нитрилилид (**36**), который в результате переноса протона дает оксазолин (**37**) {схема (13), путь (а)}. Однако если X — легко отщепляющаяся группа, то гладко происходит перегруппировка с образованием 1-замещенных 2-азабутадиенов (**38**) {схема (13), путь (б)}, которые труднодоступны иным путем, но ценны для синтеза.



(13)

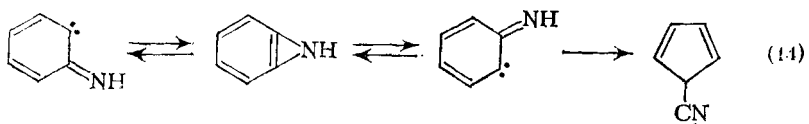
В противоположность уже рассмотренным в этом разделе фотореакциям термические превращения 2*H*-азиринов обычно включают расщепление связи C—N, а не C—C. Такие реакции могут быть представлены как равновесия между 2*H*-азиринами и нестойкими винилнитренами, например (**39**) [30]. При наличии подходящим образом расположенной непредельной боковой цепи атака нитреном кратной связи {схема (11), путь (б)} приводит к ряду гетероциклов, изомерных продуктам, полученным фотолитически {см., например, схему (11), путь (а)}.

Термическое расщепление связи C—C в 2*H*-азиринах происходит значительно реже. Однако оно наблюдалось {схема (13), путь (в)} при термолизе 3-метил-2-фенил-2*H*-азирина, приводящем к иминокарбену (**40**), и далее в результате смещения протона — к 1-фенил-2-азабутадиену [31]. Эта реакция по своей природе очень похожа на превращение, наблюдавшееся при пиролизе в паровой фазе 3-амино-2*H*-азирина [21].

### 17.6.3. БЕНЗАЗИРИНЫ

Ни один из двух возможных изомерных бензазиринов (**41**) и (**45**) пока не выделен, хотя предполагают, что оба они существуют в качестве нестабильных интермедиатов.

Для 1*H*-Бензазирина (**41**), как и для его моноциклического аналога характерна антиароматическая дестабилизация, которая, хотя и уменьшается благодаря аннелированию с бензольным кольцом, однако достаточна, чтобы исключать возможность его выделения. В начале исследований, посвященных образованию 2-амино-3*H*-азепинов при термолизе арилазидов в растворе ариламина (см. разд. 17.6.8.3), предполагали, что 1*H*-бензазирины являются интермедиатами этой реакции. Однако их участие было в конце концов исключено при тщательных исследованиях с помощью меченого углерода [32а]. Напротив, в изящном и тщательном исследовании [33а, б] химии фенилнитрена, генерированного из различных предшественников, в паровой фазе (400—600 °С) четко установлено промежуточное образование 1*H*-бензазирина в процессе количественного взаимопревращения иминокарбенов (**42**) и (**43**) {схема (14)}, предшествующего сужению цикла при перегруппировке Вольфа, ведущей к выделяемому цианоциклопентадиену (**44**).



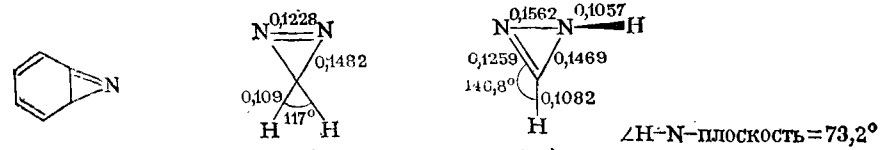

(14)

(**42**) (**41**) (**43**) (**44**)

2*H*-Бензазирины (**45**), известные также как азанораркарадиены, являются бензопроизводными хорошо охарактеризованных 2*H*-азиринов и поэтому можно бы надеяться на их получение сходными синтетическими путями. Однако несмотря на исключительные усилия многих исследователей, все попытки выделить 2*H*-бензазирины при термолитическом или фотолитическом разложении арилазидов были безуспешны. Имеются лишь косвенные данные об их существовании, хотя наиболее вероятно, что они участвуют в образовании 3*H*-азепинов из арилазидов и других предшественников арилнитренов (см. разд. 17.6.8.3).

### 17.6.4. ДИАЗИРИНЫ

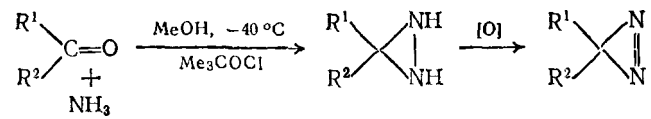
3*H*-Диазирин (**46**) и его производные хорошо охарактеризованы и представляют интерес как циклические изомеры более известных диазоалканов. Строение родоначального гетероцикла было определено с помощью микроволновой спектроскопии; структурные параметры (длины связи в нм), равно как и теоретически найденные значения [5], для 3*H*- и 1*H*-диазиринов приведены на формулах (**46**) и (**47**) соответственно. 1*H*-Диазирин (**47**), подобно его моноазааналогу, имеет антиароматический характер и до сих пор неизвестен. Расчеты [5] показывают, что он должен быть на 116,6 кДж/моль менее устойчив, чем 3*H*-изомер. Для диазиринил-катиона подобно моноаза-катиону (**3**) характерна обширная π-делокализация, и есть основания полагать, что он может быть получен как относительно стабильная ароматическая частица [7].




(**45**) (**46**) (**47**)

#### 17.6.4.1. Методы получения 3*H*-диазиринов

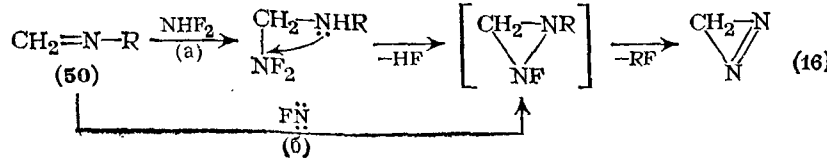
Исследования диазиридинов, например (**48**), показывают, что они обладают сильными восстанавливающими свойствами и легко окисляются многими обычными реагентами (например, HgO, $KMnO_4/HO^-$, $Ag_2O$) до диазиринов [34]. Этот метод служит основным путем получения широкого набора разнообразных алкил- и арил-3*H*-диазиринов, в частности в связи с тем, что родоначальные диазиридины легко доступны при использовании обычных исходных соединений {схема (15)}.




(15)

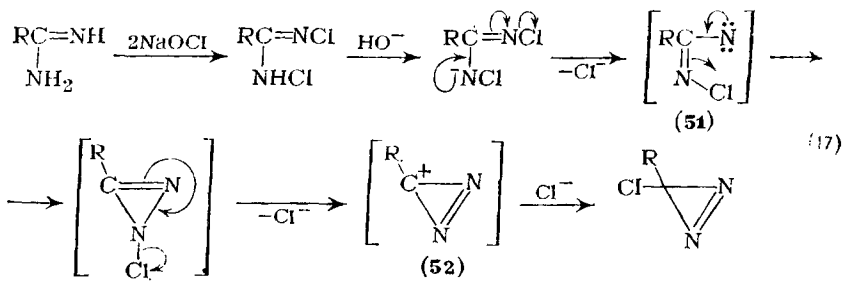
(**48**) (**49**)

Простое видоизменение этой реакции позволяет получать 3-моноалкил-3*H*-диазирины из альдегидов. 3*H*-Диазирин (**49**, $R^1 = R^2 = H$) можно получить, исходя из формальдегида, хлорамина и аммиака с последующим окислением образующегося диазиридина кислым раствором бихромата. В альтернативном и более удобном синтезе первого члена ряда используют присоединение дифторамина к формальдимину (**50**, R = *трет*-бутил или *трет*-октил) {схема (16)} [35а]. Попытки расширить область применения этого синтеза, который может включать внутримолекулярную циклизацию {путь (а)} или присоединение фторнитрена {путь (б)}, не дали хороших результатов [35б].




(16)

3-Галоген-3*H*-диазирины можно получить галогенированием алкил- и ариламидинов в водном диметилсульфоксиде [35в] {схема (17)}. Процесс в целом напоминает реакцию Небера {см. схему (5)} и интересен тем, что циклизация нитреноимина (**51**) генерирует неустойчивый 1*H*-диазирин, при спонтанной перегруппировке которого образуется диазириниевый катион (**52**).




(17)

### 17.6.4.2. Физические и спектроскопические свойства

Большинство диазиринов являются жидкостями, хотя 3-метил- и 3,3-диметил-3*H*-диазирин, как и сам диазирин, представляют собой при комнатной температуре газы. Как и их ациклические изомеры, 3*H*-диазирины термически нестабильны. *Моноалкилзамещенные с малой молекулярной массой могут быть сильно взрывчатыми, и поэтому при работе с этими соединениями, особенно в конденсированной фазе, необходима исключительная осторожность* [34]. 3,3-Дифтор-3*H*-диазирин, хотя и взрывчат, но значительно более устойчив, чем другие диазирины [36].

Имеются данные об ультрафиолетовых [34, 35в], инфракрасных [35в], $^1$H-ЯМР [35а], $^{19}$F-ЯМР [36] и масс-спектрах [35а, 37] 3*H*-диазиринов.

### 17.6.4.3. Химические свойства

Несмотря на сильно напряженную структуру, 3*H*-диазирины удивительно нереакционноспособны. Они не изменяются при действии щелочей и в отличие от диазоалканов не взаимодействуют с кислотами или другими электрофильными реагентами. Они вступают, однако, в реакцию с гриньяровскими реагентами при 0 °C, давая 1-замещенные диазиридины. Сходным образом присоединяются и другие металлоорганические реагенты. Напротив, при действии сильных восстанавливающих агентов диазиридины образуются только как трудно выделяемые интермедиаты, поскольку процесс сопровождается дальнейшим восстановлением с раскрытием цикла и образованием аммиака и аминов.

Наибольший интерес в химии диазиринов представляет их контролируемое термолитическое и фотолитическое разложение, которое является ценным источником карбенов [34, 38]. Как в термических [39], так и в фотолитических [38] условиях наблюдается изомеризация диазиринов, предшествующая их разложению.



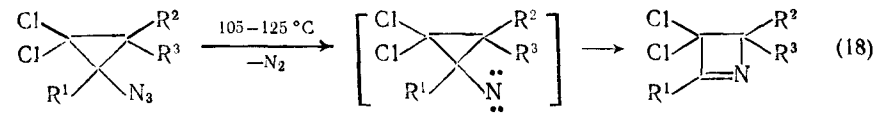
### 17.6.5. АЗЕТИНЫ И АЗЕТЫ

Азациклобутадиен носит название азет, а продукты его частичного восстановления — 1- и 2-азетины соответственно. Все ранние сообщения о синтезе этих систем оказались ошибочными (см. детальное обсуждение в [40]).

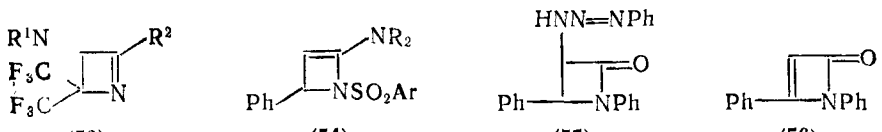
#### 17.6.5.1. 1- и 2-азетины и азетиноны

Первый достоверный синтез 1-азетина включает стадию этилирования 3,3-дизамещенного азетидинона-2 или -тиона-2 с использованием фторобората триэтилоксония (реагента Мееервейна) [41]. Метод носит общий характер [42,а, б], так как *необходимые предшественники* — N-незамещенные азетидиноны — легко получаются (с выходом 70 %) с помощью [2 + 2]-циклоприсоединения хлорсульфонилизоцианатов к алкенам с последующим дехлорсульфонилированием, например действием сульфита натрия [43].

Альтернативным и удобным путем получения 1-азетинов является пиролиз циклопропилазидов [44, 45], изображенный на схеме (18). В противоположность прежним сообщениям 1-азетины можно получить также, хотя и со средними выходами (30—40 %) при [2 + 2]-фотоприсоединении алкенов к арилцианидам [46]. Из других методов получения этих соединений, использующих циклоприсоединение, отметим (а) [2 + 2]-фотоприсоединение ацеталей кетенов к 1,3-оксазинонам-4 с последующим термическим распадом циклоаддукта по схеме ретрореакции Дильса-Альдера [47] и (б) необычное термическое, но обратимое при фотооблучении, [3 + 1]-циклоприсоединение нитрилилида, например (**26**, $R^1 = CF_3$), получаемого из оксазафосфолов (**12**, $R^2 = Ar$, $CMe_3$; $R^1 = CF_3$), и изонитрила RNC($R = n$-$NO_2C_6H_4$ или $C_6H_{11}$) [48], которое приводит к продуктам типа (**53**).



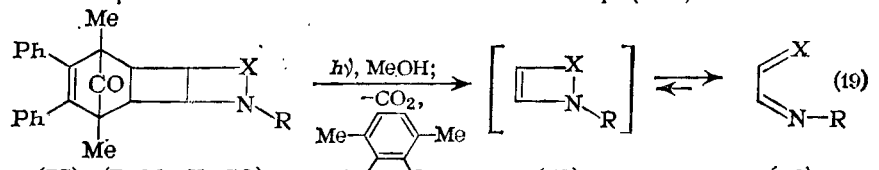

(18)




2-Азетины являются соединениями необычного типа, однако производные (**54**) получены термическим [2 + 2]-циклоприсоеди-

нением N-сульфонилиминов $PhCH=NSO_2Ar$ и *N,N*-ацеталей кетена $CH_2=C(NR_2)_2$ [49].

Азетиноны достаточно хорошо известны. Первое соединение этого класса (**56**) было получено [50] после того, как все другие методы оказались безуспешными, расщеплением триазена (**55**) при действии эфирата трифторида бора. Структура (**56**) установлена спектральными методами и восстановлением ($Pt/H_2$) до известного 1,4-дифенилазетидинона. *N*-Метилазетинон (**58а**), по-видимому, является интермедиатом превращения {схема (19)} циклоаддукта (**57а**), образующегося при облучении из *N*-метилпиридона-2 и замещенного циклопентадиенона [51]. Этот циклоаддукт термически нестабилен и в присутствии метанола дает смесь метиловых эфиров *цис-* и *транс*-β-метиламиноакриловых кислот через иминокетенный валентный изомер (**59а**).




(**57**) а(R=Me, X=CO)
б(R=$CO_2$Me, X=$NCO_2$Me)

(**58**) (**59**)

### 17.6.5.2. Физические и спектроскопические свойства

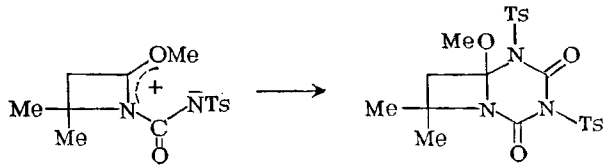
Алкокси-1-азетины, в общем, представляют собой термолабильные жидкости, несколько более нестабильные, чем соответствующие тиоэфиры, и склонные к полимеризации даже при комнатной температуре [41, 42а]. Приметным исключением является 3,3-дифенил-2-этокси-1-азетин, стабильное твердое вещество с т. пл. 60 °С. Неустойчивые 2-алкоксипроизводные охарактеризованы в виде пикратов [41]. Алкил- и арил-1-азетины, по-видимому, стабильнее, и некоторые из них очищены возгонкой в вакууме [46].

Для 1-азетинов имеются данные инфракрасных [41, 45, 46, 48], $^1$H-ЯМР [41, 44, 45], $^{13}$C-ЯМР [20] и масс-спектров [52].

### 17.6.5.3. Химические свойства

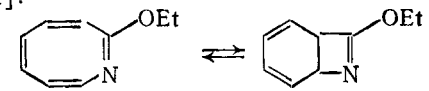
Химически 1-азетины ведут себя как циклические имины: они гидролизуются минеральными кислотами до β-аминокетонов и восстанавливаются литийалюминийгидридом до азетидинов. 2-Алкоксипроизводные являются лактимными эфирами и как таковые способны подвергаться реакциям нуклеофильного замещения алкоксигруппы [42б].

2-Алкоксиазетины при взаимодействии с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты [53а] или с кетенами [53б] превращаются в полезные для синтеза 1,4-диполярные интермедиаты. Особенно интересен 1,4-диполь (**60**), который можно выделить при взаимодействии 4,4-диметил-2-метокси-2-азетина с 1 моль *п*-тозилизоцианата [53в]; с избытком изоцианата с почти количественным выходом получается аддукт 2:1 (**61**) {схема (20)}.




(**60**) (**61**) (20)

Азетины, например (**62**), обнаружены в небольших концентрациях (<2 %) как бициклические валентные таутомеры азоцинов схема {(21)} [54].

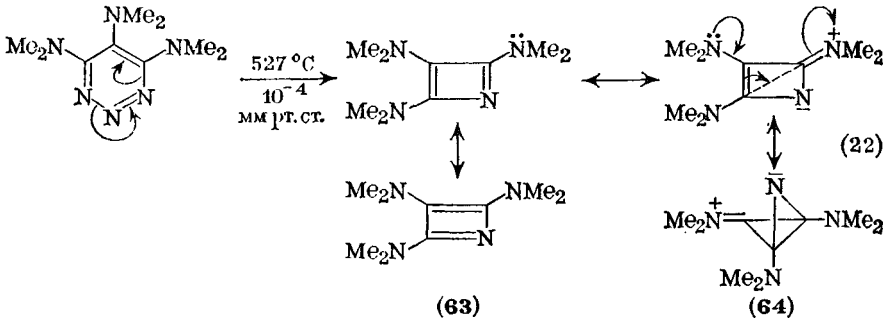



(**62**) (21)

### 17.6.5.4. Азеты

Было сделано несколько преждевременных попыток [55] синтеза азетов, азааналогов нестабильного и антиароматического циклобутадиена. Однако расчеты показывают [56а], что антиароматическая дестабилизация азета (энергия резонанса —64,8 кДж/моль) [57а] значительно ниже, чем для циклобутадиена (энергия резонанса — 75,2 кДж/моль) [55]. Было сделано предположение [56в], что стабилизация этих систем должна увеличиваться от введения не только объемистых групп, но также и заместителей, имеющих как электронодонорные, так и электроноакцепторные свойства (так называемый пушпульный эффект). Действительно, еще до этой публикации Зейбольд и сотр. [55] использовали этот принцип в синтезе {схема (22)} пока единственного полностью охарактеризованного (УФ-, ИК-, ЯМР-, масс-спектры) представителя системы азета. Азет (**63**), который конденсируется при — 196 °С из продуктов пиролиза в виде красного твердого вещества, можно представить несколькими резонансными формами, включая трансаннулярную (**64**) {схема (22)}. Утверждается [58], что трансаннулярные взаимодействия между атомами, находящимися в противолежащих углах четырехчленного кольца, существенно стабилизуют цикл, и может образоваться настоящая связь, если расстояние по диагонали ($\approx$ 0,200 нм) близко к нормальной длине связи. Для азета (**63**) предполагалось, что деформация этой молекулы, связанная с наличием электронодонорной группы в положении 3, должна благоприятствовать полярной резонансной форме и тем самым приводить к существованию азета в виде неплоской бициклической структуры (**64**). Однако расчеты упрощенной модели триаминоазета (**63**, $NH_2$ вместо $NMe_2$)

указывают на предпочтительность планарного четырехчленного кольца, имеющего почти равные стороны, но с сильно отличающимися диагоналями.




(63) (64) (22)

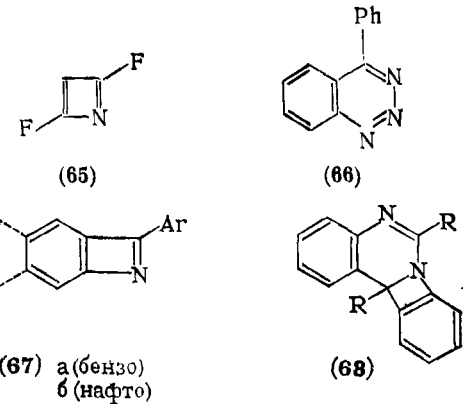
На основе рассчитанных значений энергии резонанса и доли энергии резонанса на один π-электрон можно предсказать, что фторазеты, например (65), для которого расчет дает положительную величину энергии резонанса, и 2,4-диаминоазеты, у которых отсутствует дестабилизующая аминогруппа в положении 3, должны быть стабильнее триамина (63).

### 17.6.6. БЕНЗАЗЕТЫ, БЕНЗАЗЕТИНЫ И БЕНЗАЗЕТИНОНЫ

Производные названных систем известны и получаются при термическом и/или фотолитическом разложении подходящим образом замещенных бензо-1,2,3-триазинов [59]. Наиболее труднодоступными членами ряда являются бензазеты, однако они получены [60]. 2-Фенилбензазет (**67а**, Ar = Ph) выделен с выходом 60 % в виде темно-красного конденсата при —80 °C в результате импульсного вакуумного пиролиза (420—450 °C, 0,03 мм рт. ст.) 4-фенил-5,6-бензо-1,2,3-триазина (**66**). Как и можно предположить, антиароматический цикл азета несколько стабилизуется при конденсации с бензольным кольцом, причем стабилизация заметнее в случае *n*-метоксифенилзамещенного (**67а**, Ar = *n*-MeOC$_6$H$_4$) и нафтопроизводного (**67б**, Ar = Ph). Тем не менее бензазеты очень термолабильны и при нагревании легко димеризуются, образуя желтые димеры типа (**68**, R = Ar). Позднее было найдено [61а], что фотолиз бензо-1,2,3-триазинов в тетрагидрофуране при —80 °C является более удобным методом получения бензазетов.

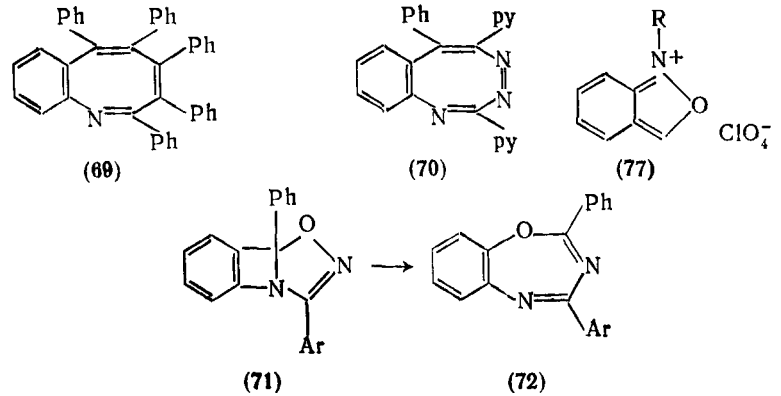
Все попытки синтезировать азеты при пиролизе триарил-1,2,3-триазинов были безуспешны. К тому же до настоящего времени нет четких доказательств существования 2-алкилбензазетов, хотя при пиролизе 4-(*трет*-бутил)бензо-1,2,3-триазина с выходом 12 % образуется димер (**68**, R = *трет*-Bu) вместе с бензонитрилом (54 %) [61б]. Однако даже при —196 °C в пиролизате не удается обнаружить и следов бензазета.





(65) (66) (67) а (бензо) б (нафто) (68)

Обзор химии 2-фенилбензазета [60] показывает, что он ведет себя как напряженный имин, гидролизуясь в кислом растворе с образованием *о*-аминобензофенона. Не является неожиданностью, что 2-фенилбензазет вступает в реакции циклоприсоединения с разнообразными диенами и 1,3-диполями, причем аддукты могут быть использованы для получения новых восьмичленных гетероциклов. Например, потеря оксида углерода аддуктом с тетрациклоном приводит к бензазоцину (**69**); при сходном распаде с потерей молекулы азота аддукта 2-фенилбензазета с 1,2,4,5-тетразином образуется ранее неизвестная система бензо-1,2,4-бензотриазоцина (**70**; py = пиридил). Следует отметить также новую перегруппировку, которую претерпевает очень напряженный аддукт с нитрилоксидом (**71**), превращающийся не в ожидаемый *о*-хиноидный 2,3,5-оксадиазепин, а в 1,3,5-изомер (**72**) {схема (23)}, вероятно в силу перемещения атома кислорода в 3,4-эпоксихиназолиновом интермедиате [62].

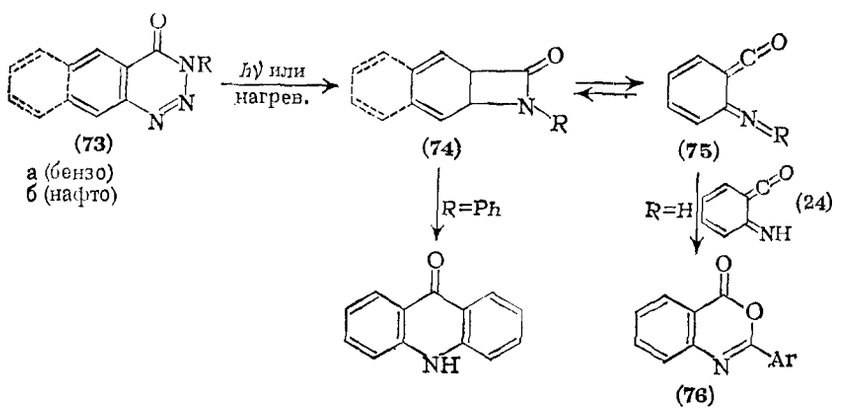


(69) (70) (77) (71) (72) (23)

Бензазетиноны (**74а**) впервые обнаружены как интермедиаты при фотолизе 3-арилбензо-1,2,3-триазинонов-4 (**73а**) {схема (24)} [59]. Бензазетиноны не были выделены как таковые, но обычно

их получали в виде аддуктов, образующихся из иминокетенового валентного изомера (**75а**), например с меганолом образуется метиловый эфир *N*-фенилантраниловой кислоты {ср. схему (19)}. *N*-Фенилзамещенное (**74а**, R = Ph) в отсутствие внешнего нуклеофила перегруппировывается в акридон {схема (24)}, в то время как незамещенный бензотриазинон {(**73а**, R = H) при термолизе превращается в бензо-3,1-оксазинон-4 (**76**, Ar = $= C_6H_4NH_2$-*о*) через [4 + 2]-*циклоприсоединение с участием* двух молекул иминокетена (**75**, R = H) {схема (24)} [59].

Подтверждением участия бензазетинонов в этих реакциях является тот факт, что при фотолизе 3-фенилнафтотриазинона (**73б**, R = Ph) был выделен с высоким выходом (93 %) *N*-фенилнафт[2,3-*b*]азетинон (**74б**, R = Ph) в виде желтых умеренно *устойчивых кристаллов*. Кроме того, при фотолизе 3-аминонафтотриазинона (**73б**, R = $NH_2$) выделен *N*-аминонафтазетинон (**74б**, R = $NH_2$) [59].




Первый бензазетинон, который удалось выделить (**74а**, R = $CMe_3$) получен [63] действием триэтиламина на 3-незамещенные *антранилиевые соли*, например (**77**). *N*-Метил-, *N*-этил- и *N*-изопропилзамещенные оказались неустойчивы, но *N*-*трет*-бутилзамещенное удалось очистить вакуумной перегонкой (т. кип. 84 °C при 0,2 мм рт. ст.) и получить с выходом 85 % в виде желтой жидкости; соединение очень склонно к нуклеофильному раскрытию цикла Вслед за этим сообщением вскоре было выделено и охарактеризовано удивительно устойчивое *N*-(адамантил-1)производное (**74а**, R = адамантил-1), образующееся при импульсном вакуумном пиролизе (500 °C, 0,05 мм рт. ст.) бензотриазинона (**73а**, R = адамантил-1) [59].

Наименее известным членом этого ряда является бензазетин выделенный в виде *N*-фенилзамещенного из продуктов фотолиза 3,4-дигидропроизводного 3-фенилбензотриазина (**66**). Реакция аналогична образованию бензазетинона {см. схему (24)}, хотя



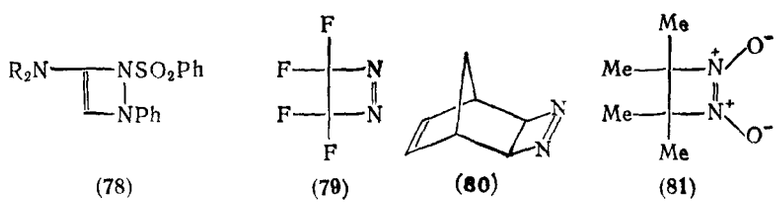
должна включать скорее гомолитическое, чем гетеролитическое расщепление триазинового цикла [59]. Альтернативным синтезом является фотоизомеризация 1,2-дигидро-2-цианохинолинов [64].

### 17.6.7. ДИАЗЕТЫ

В отличие от известных диазетинов *полностью ненасыщенные диазеты*, т. е. 1,2- и 1,3-диазациклобутадиены еще ожидают синтеза и характеристики. Ранние безуспешные попытки их синтеза описаны в [40].

Из двух изомерных 1,2-диазетинов 1,2-дигидропроизводные интересны в том отношении, что в случае планарности они могут представлять собой ароматическую систему с 6 π-электронами, изоэлектронную дианиону циклобутадиена. Однако исследование методом $^1$H-ЯМР 1,2-ди(этоксикарбонил)замещенного (**58б**), полученного аналогично синтезу азетинонов {см. схему (24)}, не выявило значительного кольцевого тока (химический сдвиг винильных протонов 3,43 τ) [65]. К тому же этот диазетин термически нестабилен и быстро изомеризуется ($t_{1/2}$ 6,9 ч при комнатной температуре) в диимин с открытой цепью (**59б**).

Известны также другие 1,2-дигидро-1,2-диазетины. Например, (**78**) получен [49] с выходом 66—70 % при отщеплении диалкиламина *от* [2 + 2]-*циклоаддуктов*, образующихся из азосульфоина PhN=$NSO_2$Ph и *N*,*N*-ацеталей кетена $CH_2$=$C(NR_2)_2$.




(78) (79) (80) (81)

Первым описанным представителем 3,4-дигидро-1,2-диазетинов является тетрафторпроизводное (**79**), которое получено с высоким выходом (90 %) при действии $AgF_2$ на дициан при 105—115 °C [66]. Этот бесцветный продукт, который охарактеризован спектроскопически (УФ- и $^{19}$F-ЯМР), при термолизе (150 °C) или фотолизе претерпевает фрагментацию на азот и тетрафторэтилен. Среди других известных 3,4-дигидро-1,2-диазетинов — производное норборнена (**80**) [67] и диоксид (**81**), который, по данным [66], является удобной ловушкой для триплетов с низкой энергией. Фрагмент 3,4-дигидро-1,2-диазетина имеется в молекуле фотодимера 9,9′-азоантрацена [69].

Как ни *странно*, 1,3-*диазеты и их дигидропроизводные*, по-видимому, не получены. Однако сполна восстановленные 1,2- и 1,3-диазеты (диазетидины) и их оксо- и диоксопроизводные хорошо известны [40], 2,4-диоксо-1,3-диазетидины формально являются димерами изоцианатов.

### 17.6.8. АЗЕПИНЫ

Для азациклогептатриена можно написать четыре таутомерные формы, обозначаемые как 1*H*-, 2*H*-, 3*H*- и 4*H*-азепины. Ни один из этих родоначальных гетероциклов до сих пор не выделен и только 3*H*-азепин (**114**) был охарактеризован с помощью хромато-масс-спектрометрии как продукт пиролиза карбинола (**113**) {схема (33)} [70].

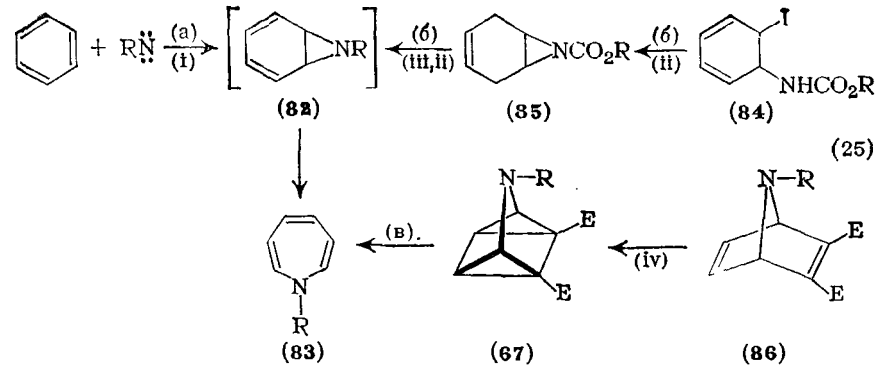
Незамещенные по азоту 1*H*-азепины редки, так как они легко превращаются в 3*H*-изомеры и при получении последних часто рассматриваются как нестойкие интермедиаты. В частности, эта перегруппировка очевидна для 2-амино- и 2-алкоксизамещенных, так как благодаря ей возможна стабилизация 3*H*-азепина за счет мезомерии амидинового и имидатного типа. Устойчивость 1*H*-азепинов повышается при наличии электроноакцепторных заместителей, особенно в положении 1, в связи с чем получено много таких замещенных [71]. Для остальных изомеров стабильность понижается в ряду: $3H > 4H > 2H$ [23б, 72]. Синтезировано сравнительно мало 4*H*- и 3*H*-азепинов, не имеющих заместителя в положении 2; еще более редкими являются 2*H*-азепины, хотя недавно получены их бензопроизводные [23б].

Как можно ожидать для семичленного цикла, молекулы азепинов неплanарны. Причем данные рентгеноструктурного анализа и $^1$H-ЯМР указывают, что они существуют предпочтительно в конформации ванны [23б, 71, 72, 73]. Вопрос о конформации 1*H*-азепинов представляет значительный теоретический интерес, поскольку планарный 1*H*-азепин должен быть 8π-антиароматической системой. Теоретические расчеты [57б] предсказывают для 1*H*-азепина значение энергии резонанса —7,5 кДж/моль против величины 0,96 кДж/моль для 3*H*-азепина. Более ранние расчеты для 1*H*-азепина указывали на существенную локализацию электронов на азоте и двойной связи C=C, откуда был сделан вывод, что 1*H*-азепины должны отчетливо проявлять свойства полиенов [71] (см. разд. 17.6.8.9).

#### 17.6.8.1. Методы получения *1H*-азепинов

Основные пути синтеза 1*H*-азепинов представлены в обобщенной схеме (25).

Впервые 1*H*-азепины были получены [71] расширением цикла азаноркарадиена (**82**), который образуется при взаимодействии бензола с синглетным этоксикарбонилнитреном $:\ddot{N}CO_2Et$, генерируемым термически, фотолитически или при катализе основанием [74] {схема (25), путь (а)}. 1-Этоксикарбонил-1*H*-азепин (**83**, R = $CO_2Et$) охарактеризован восстановлением ($Pd/H_2$) до известного *N*-этоксикарбонилпергидроазепина. Впоследствии расширение цикла аренов осуществляли и с помощью других синглетных нитренов ($R\ddot{N}:$, R = $CO_2Ph$, CN или $SO_2Me$), генерируемых




(i) *hν*) или нагревание, или $PhSO_2ONHCO_2Et$, основание; (ii) NaOMe, ТГФ; (iii) $Br_2,CH_2Cl_2$, −70 °C; (iv) *hν*), R=*n*-Ts, COMe, $CO_2Me$, $CONH_2$ или *n*-$NO_2C_6H_4$; E=$CO_2Me$

термически или фотолитически [75]. Однако этот метод ограничен получением 1*H*-азепинов, несущих при азоте электроноакцепторные заместители, которые стабилизуют цикл, вероятно, вследствие понижения электронной плотности на реакционноспособной полиеновой системе. Другим недостатком является то, что в большинстве случаев нитрены присоединяются к монозамещенным бензола нерегиоспецифично и образуются смеси трудно разделимых изомерных азепинов [76а], хотя при наличии объемистых заместителей, например *трет*-бутила, наблюдается некоторая региоспецифичность [76б].

Значительно универсальнее синтез, позволяющий получать специфически замещенные 1-алкоксикарбонил- и 1-арилсульфонил-1*H*-азепины {схема (25), путь (б)} [71, 77]. Моноприсоединение иодизоцианата к 1,4-дигидробензолу (доступному восстановлением по Берчу) с последующим присоединением метанола и катализируемой основанием циклизацией образующегося иодкарбамата (**84**) приводит к конденсированному азиридину (**85**). Присоединение брома при низкой температуре и последующее дегидрогалогенирование дает азаноркарадиен (**82**), который претерпевает спонтанную валентную изомеризацию в 1*H*-азепин (**83**).

4,5-Дизамещенные 1*H*-азепины получают в результате перегруппировки термолабильных 3-азаквадрициклanов (**87**) {схема (25), путь (в)} [71, 78]. То, что 1*H*-азепины замещены по азоту электроноакцепторной группой, обусловлено получением предшественников (**86**) — [4 + 2]-аддуктов пирролов с ацетилендикарбоновыми эфирами.

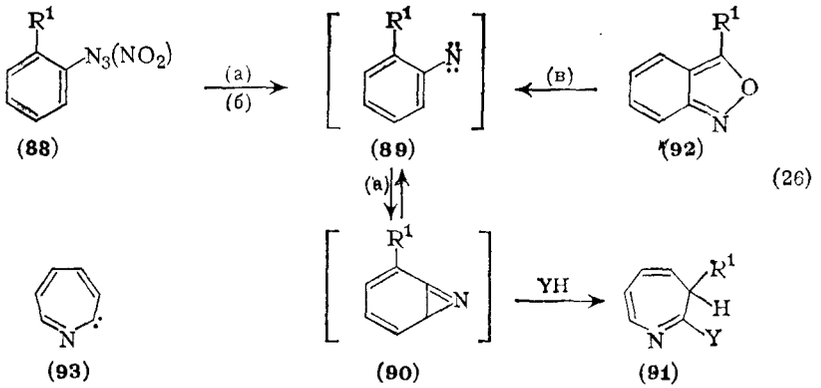
#### 17.6.8.2. 2*H*-Азепины

Моноциклические 2*H*-азепины не выделены, хотя их участие в качестве интермедиатов при образовании 3*H*-азепинов путем циклоприсоединения 2*H*-азиринов и циклопентадиенонов досто-

верно установлено [23а, б] {см. схему (8)}. Однако при надлежащем выборе диенона возможно получить аннелированные производные, т. е. 2*H*-бензазепины, которые обсуждаются в разд. 17.6.9.2.

### 17.6.8.3. Синтез *3H*-азепинов

Как и в случае 1*H*-азепинов, основные пути синтеза 3*H*-азепинов включают расширение цикла; некоторые общие методы суммированы на схеме (26).




(26)

Исторически первый 3*H*-азепин был получен Вольфом при разложении фенилазида в кипящем анилине. Однако истинное строение этого продукта, который был назван «дибензамил», оставалось неизвестным до 1955 г., когда Хьюсген и сотр. [32а, б, в] показали, что он является 2-анилино-3*H*-азепином (**91**, $R^1 = H$, $Y = NHPh$). Впоследствии эта реакция стала стандартным методом получения 2-амино-3*H*-азепинов.

Последовательность реакций, предложенная Хьюсгеном и сотр., включает генерацию синглетного нитрена (**89**), который находится в динамическом равновесии с бензазирином (**90**) {схема (26)}. Присоединение амина по иминной связи с последующим электроциклическим раскрытием кольца в замещенном азаноркарадиене, образовавшемся из (**90**), приводит, по-видимому, сначала к 1*H*-азепину, который далее перегруппировывается в более стабильный 3*H*-азепин. Первоначально этот продукт был описан как 7-анилино-2*H*-азепин, но детальное изучение методом $^1$H-ЯМР показало, что он является 3*H*-таутомером [79].

Как упоминалось в разд. 17.6.3, посвященном бензазиринам, безусловные доказательства структуры бензазиринового интермедиата (**90**) отсутствуют, и для некоторых реакций арилнитренов, особенно в газовой фазе, в качестве альтернативных интермедиатов предложены азепинилиденовые частицы (**93**) [33а, б]. В пользу предложенной последовательности реакций {схема (26), путь

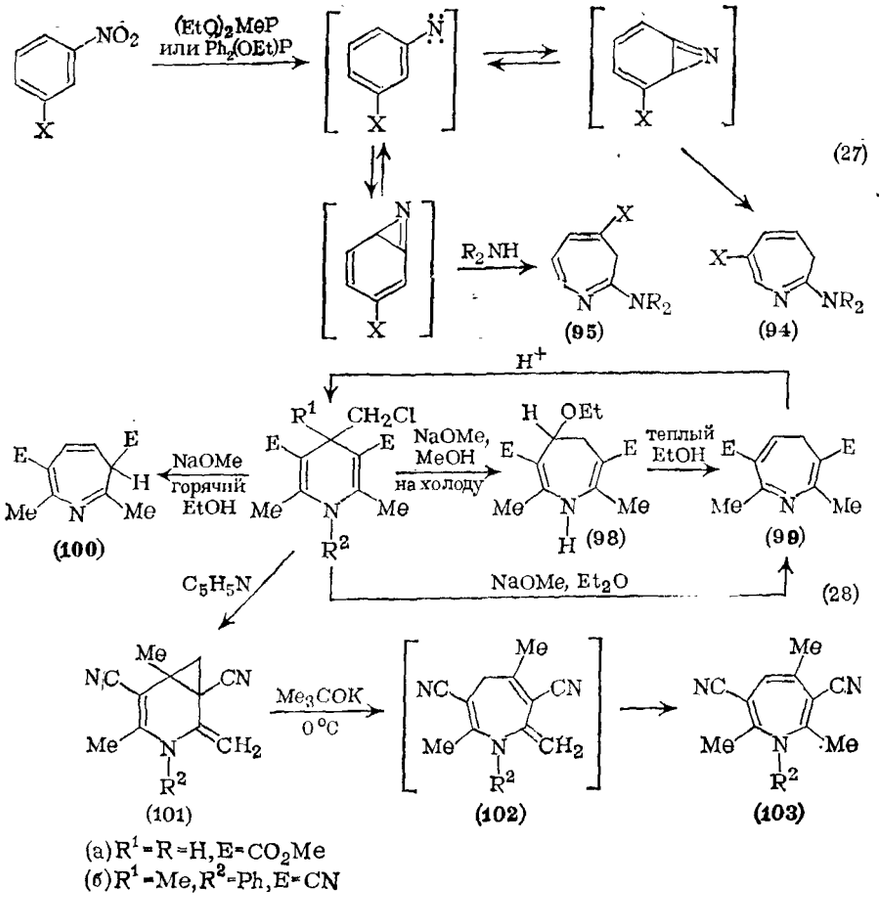


(а)} свидетельствуют результаты работы Сандберга и сотр. [80], которым удалось идентифицировать 3-алкил-2-диэтиламино-1*H*-азепины как чувствительные к действию кислорода метастабильные интермедиаты при фотолизе *O*-алкилфенилазидов в диэтиламине (см. также разд. 17.6.8.7). Последующие исследования [81] импульсного фотолиза арилазидов в растворе диалкиламина позволили получить кинетические данные, которые не только подтверждают превращение 1*H*- в 3*H*-азепин, но также являются вескими доводами в пользу участия бензазиринового интермедиата.

Использование термического и фоторазложения арилазидов в присутствии нуклеофилов, отличных от аминов, в качестве пути получения 3*H*-азепинов имело лишь ограниченный успех. Например, фотолиз фенилазидов в жидком аммиаке дает 2-амино-3*H*-азепин (**91**, $R = H$, $Y = NH_2$) с выходом 25 %, в то время как в эфирном растворе сульфида водорода 3*H*-азепинтион-2 получается лишь с выходом 5 % [79]. Однако при фотолизе некоторых *орто*-замещенных арилазидов (**88**, $R^1 = CONHR^2$, $CO_2R$ или CN) в спиртовом растворе с вполне удовлетворительными выходами (50—80 %) получаются 3-замещенные 2-алкокси-3*H*-азепины [82, 83а]. Близкими к рассмотренным являются образование 2-алкокси-3-ацил-3*H*-азепинов и -3*H*-азепинонов-2 при фотоиндуцированном расширении цикла в 3-замещенных антранилах (**92**, R = алкил или арил) в спиртовом и водно-спиртовом растворе соответственно [84а] {схема (26), путь (в)}, а также получение 3- и 7-ацетил-3*H*-азепинонов-2 при фотолизе 2,3-диметилиндазола в разбавленной серной кислоте [85]. Полагают, что в обеих этих реакциях азепин получается благодаря раскрытию кольца и возникновению *орто*-нитренокетона, например (**89**, R-ацил) с последующим образованием бензазирина и нуклеофильной атакой, как показано на схеме (26).

Альтернативный и важный метод синтеза 2-амино-3*H*-азепинов использует дезоксигенирование нитрозо- и нитроаренов в присутствии вторичного амина {путь (б) на схеме (26)} [86—89]. Дезоксигенирование достигается действием соединений трехвалентного фосфора, например триэтилфосфита. Нитрозосоединения дезоксигенируются в мягких условиях, но более легкодоступные нитросоединения требуют более жестких условий, что первоначально вызывало некоторые трудности. Однако открытие более мощных дезоксигенирующих агентов {схема (27)} позволяет ныне проводить дезоксигенирование нитросоединений гладко и эффективно в сравнительно мягких условиях [88].

Участие в этих реакциях дезоксигенирования дискретных частиц нитренов было предметом дискуссий [89]. Однако это участие подтверждается исследованием дезоксигенирования ряда главным образом *мета*-нитроаренов в присутствии диэтиламина [90], которое показало, что соотношение 4- и 6-замещенных 3*H*-азепинов в образующихся смесях {схема (27)} в пределах ошибки




(а) $R^1$=R=H, E=$CO_2$Me
(б) $R^1$=Me, $R^2$=Ph, E=CN

опыта идентично таковому при термолизе соответствующих арилазидов в близких условиях. Из результатов работ [87, 90] следует, что если X — электроноакцепторный заместитель, то предпочтительно образуются 6-замещенные 3*H*-азепины (**94**), в то время как электронодонорные группы благоприятствуют образованию 4-замещенных изомеров (**95**) {см. схему (27)}. Метильные группы не проявляют заметного направляющего влияния.

Арилнитрены и, следовательно, 3*H*-азепины генерированы также при разложении оксазиранов [89], а позднее — с почти количественным выходом при термолизе (100 °C) *N*,*O*-бис(триметилсилил)фенилгидроксиламина PhN(OSiMe$_3$)SiMe$_3$ в присутствии диалкиламинов [91].

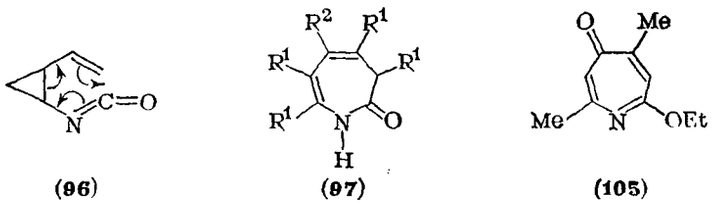
Из других подходов к синтезу 3*H*-азепинов укажем на реакции [4 + 2]-циклоприсоединения между 2*H*-азиринами и циклопентадиенонами [23а, б] {см. схему (8а)} и индуцируемую бромидом



водорода циклизацию 1,4-дицианобутенов-1 [71]. Применяют также расширение цикла 1,2-дигидро-2-(тозилоксиметил)пиридинов в горячем пиридине [92], которое напоминает расширение цикла 4-(хлорметил)-1,4-дигидропиридинов с образованием 4*H*-азепинов {схема (28)}.

3*H*-Азепиноны-2 получены гидролизом 2-алкокси-3*H*-азепинов {см. схему (32), превращение (**112**)→(**112а**)}, термическим или фоторазложением арилазидов во влажных растворителях [84а], а также при промотируемом основанием раскрытии цикла и перегруппировке простых эфиров спирохинолов [93]. Последняя реакция имеет синтетическое значение, поскольку упомянутые спироэфиры легко получаются с высокими выходами окислительным сочетанием 2,4-дизамещенных фенолов. Удобным методом является также сходное по механизму расширение цикла в 2,6-диалкилфенолятах действием эфирного раствора хлорамина при —70 °C [71].

3*H*-Азепинон-2 (**97**, $R^1 = R^2 = H$) получают с выходом 60 % новой перегруппировкой винилциклопропилизоцианата (**96**) по схеме перегруппировки Коупа [71]. Восстановление этого азепинона литийалюминийгидридом приводит к 2,3-дигидро-1*H*-азепину, который представляет собой бесцветное масло, быстро полимеризующееся при стоянии. Подобно многим другим азотистым гетероциклам [94] 2-азепиноны существуют исключительно в виде амидных таутомеров.



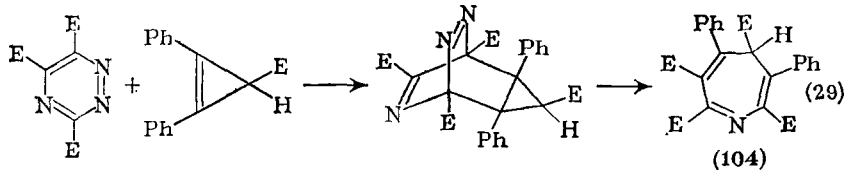
(**96**) (**97**) (**105**)

### 17.6.8.4. Синтез 4*H*-азепинов

По сравнению с 1*H*- и 3*H*-изомерами 4*H*-азепины менее изучены и для них разработаны лишь немногие пути синтеза. Полизамещенные 4*H*-азепины могут быть получены при катализируемом основаниями расширении кольца 1,4-дигидро-4-хлорметилпиридинов [71]. Однако эта реакция чувствительна к температуре и растворителю, что показывает схема (28а). Азепины (**98**)—(**100**) выделены и охарактеризованы, но последующее изучение [95] цианозамещенных {схема (28б)} показывает, что реакция даже более сложна, чем предполагалось первоначально. Азабицикло[4.1.0]гептен-4 (**101**) выделен, в то время как метилен-4*H*-азепин (**102**) обнаружен только с помощью $^1$H-ЯМР и все

попытки его выделения приводили к перегруппировке с образованием 1*H*-азепина (**103**).

Альтернативным подходом к 4*H*-азепинам является [4 + 2]-циклоприсоединение циклопропенов к 1,2,4-триазинам {схема (29)} [72] {ср. схему (47)}. Обработка основанием или нагревание (190 °C) метастабильного 4*H*-азепина (**104**) вызывает перегруппировку, продуктами которой являются смеси изомерных тетраэфиров — производных 3,5- и 4,6-дифенил-3*H*-азепина.



(29)

(104)

Большой интерес вызвало получение азепинонов-2 и -4, например (**97**, $R^1 = Me$, $R^2 = OEt$) и (**105**), которые являются π-эквивалентными гетероциклическими аналогами хорошо известной небензоидной ароматической системы тропона. Успешный синтез подобных систем [96] включал введение *n*-бензохинонов в реакцию Шмидта с последующим алкилированием образовавшихся азепиндионов реагентом Меервейна $Et_3O^+BF_4^-$. Однако легкость гидролиза и гидрирования этих азатропонов, а также данные $^1$H-ЯМР, не подтверждающие наличие кольцевого тока, исключают ароматический характер этих соединений.

### 17.6.8.5. Физические и спектроскопические свойства

Ультрафиолетовые спектры 1*H*-азепинов хорошо согласуются с их структурой [71, 77]. Имеются данные $^1$H-ЯМР для 1*H*- [15, 71, 77], 3*H*- [15, 79, 80, 83а, 84а, 87] и 4*H*-азепинов [15, 72, 96]. Химические сдвиги в спектрах $^{13}$C-ЯМР (δ, $CCl_4$) для 2-метокси-3-метоксикарбонил-3*H*-азепина [83б] приведены на формуле (**112**, $R^1 = Me$, $R^2 = CO_2Me$).

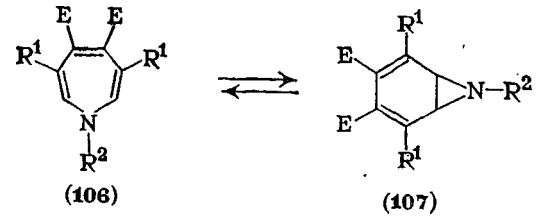
Исторически метод $^1$H-ЯМР был существенным для определения строения 3*H*-азепинов [82], а затем сыграл неоценимую роль при конформационном анализе 3-замещенных 3*H*-азепинов [23б, 71] и определении энергий активации инверсии цикла [74]. Масс-спектральные данные для 1*H*-азепинов сведены в таблицы [77]. Нет ничего удивительного в том, что преобладающим направлением фрагментации является потеря заместителя при атоме азота с образованием основного пика с *z/e* 92, соответствующего азатропилиевому катиону.

### 17.6.8.6. Валентная изомерия

Особенностью химии 1*H*-азепина, вызвавшей особый интерес у первых ее исследователей, является возможность азепин-норкарадиеновой валентной изомерии [97], изображаемой равновесием

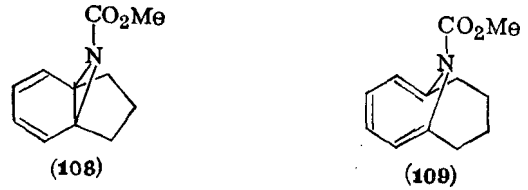


структур (**106**) и (**107**) {схема (30)}, подобно известному для системы оксид бензола-оксепин [71]. Показано [71, 77], что наличие триметиленового мостика между положениями 2 и 7 в 1*H*-азепине способствует его превращению в соединение с иминобензольной, или азаноркарадиеновой структурой (**108**). Длина метиленовой цепочки имеет определяющее значение, и соединение с тетраметиленовым мостиком существует исключительно в форме мостикового азепина (**109**). Однако ранние исследования других 1*H*-азепинов методом $^1$H-ЯМР в интервале температур от −90 до +130 °C не позволили обнаружить бициклические изомеры [71]. Позднее [98] были получены доказательства существования азепин-азаноркарадиенового равновесия в системах типа (**106**, $R^1 = H$, $R^2 = n$-тозил или Ac, $E = CO_2Me$). Иминобензольная форма (**107**) была зафиксирована в виде бисаддукта, образующегося при 1,3-диполярном циклоприсоединении с диазометаном; спектр $^1$H-ЯМР (в $CDCl_3$) *N*-(*n*-тозил)замещенного показывал температурную зависимость в интервале между −68 и +40 °C. Позднее было показано, что дифенилзамещенное (**106**, $R^1 = Ph$, $R^2 = n$-тозил, $E = CO_2Me$) при комнатной температуре является смесью азепина (**106**) и иминобензола (**107**) состава 97 : 3 [99], и сделан вывод, что бициклический изомер стабилизуется электроноакцепторными группами. Положение равновесия в системе валентных изомеров такого типа, а также влияние электроноакцепторных заместителей на стабильность 1*H*-азепинов и их димеризацию (см. разд. 17.6.8.9) было предметом теоретического рассмотрения на основе расчетов расширенным методом Хюккеля [100].



(30)

(106) (107)



(108) (109)

Валентная изомерия 4*H*-азепина и азаноркарадиена явилась также предметом тщательного исследования [101], которое привело к выводу, что 4*H*-азепин энергетически выгоднее его бициклического изомера.

### 17.6.8.7. Окисление и восстановление

Поскольку ранний этап химии 1*H*-азепинов [71, 102а] и 2-амино-3*H*-азепинов [32б, в, 102а] подробно описан в литературе, в данном разделе будут рассмотрены лишь недавние достижения.

2-Диметиламино-3*H*-азепин при восстановлении в присутствии 5 % Pd/C превращается в смесь 4,5-дигидро- (70 %) и 4,5,6,7-тетрагидро-3*H*-азепина (30 %) [103а]. 3*H*-Азепиноны-2 восстанавливаются с платиновым катализатором до капролактамов, в то время как при действии литийалюминийгидрида 1,3,5,7-тетраметил-3*H*-азепинон-2 превращается с выходом 91,8 % в нестабильный диенамин, 1,2-дигидро-1,3,5,7-тетраметил-3*H*-азепин [71].

Сведения об окислении азепинов в общем скудны. Однако данные Сандберга и сотр. [80] свидетельствуют о том, что 3-алкил-2-диалкиламино-1*H*-азепины окисляются на воздухе до 1*H*-азепинонов-2 (2-азатропонов); окисление в присутствии иона меди(II) в некоторых случаях приводит к 4*H*-азепинонам-4 (4-азатропонам). Получены также продукты сужения цикла, например 3-алкил-2-алкиламинопиридины.

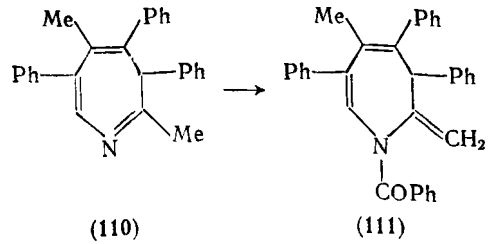
### 17.6.8.8. Реакции с электрофильными реагентами

1-Алкоксикарбонил-1*H*-азепины при действии кислот быстро ароматизуются, превращаясь в *N*-фенилуретаны [71, 104а]. Это сужение цикла протекает медленнее в случае 2-замещенных 1*H*-азепинов, что использовано для разделения некоторых изомерных 1*H*-азепинов в условиях гидролиза [76в]. 2-Амино-3*H*-азепины включают амидиновый структурный фрагмент, поэтому они легко растворяются в разбавленных кислотах и выделяются неизменными из этого раствора действием оснований. Напротив, 4*H*-азепины, получаемые в результате расширения кольца дигидропиридинов под действием оснований, при действии разбавленной хлороводородной кислоты претерпевают ретрореакцию {см. схему (28а)}.

Ацилирующие агенты вызывают сужение цикла 2-замещенных 3*H*-азепинов с образованием *орто*-замещенных *N*-ациланилинов [32б, 71]. Нетипичным является поведение полизамещенного 3*H*-азепина (**110**), который при действии бензоилхлорида в присутствии 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана превращается в 1-бензоилзамещенное (**111**) {схема (31)} [105]. Попытки изомеризации соединения (**111**) в сопряженный 1*H*-азепин с помощью слабого основания не дали результата, а сильные основания регенерируют 3*H*-азепин (**110**). Ледяная уксусная кислота неожиданно вызывает быструю ароматизацию (**110**) с образованием 3,6-диметил-2,4,5-трифениланилина.

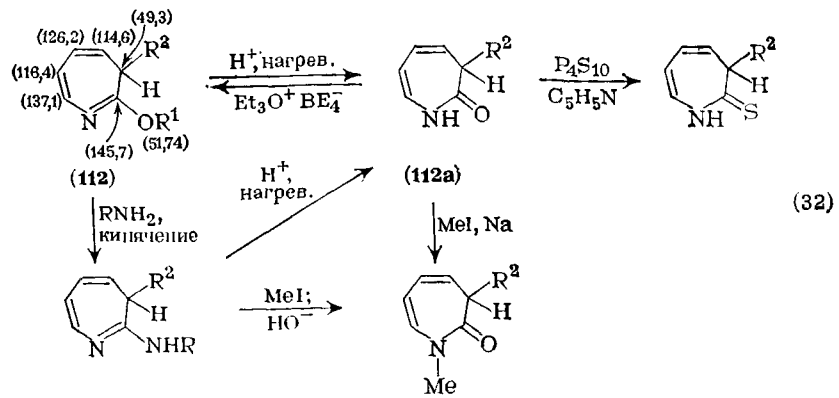
Другие общие реакции 2-замещенных 3*H*-азепинов и 3*H*-азепинонов-2, а также 1-алкоксикарбонил-1*H*-азепинов суммированы на схемах (32) и (33) соответственно. Следует отметить



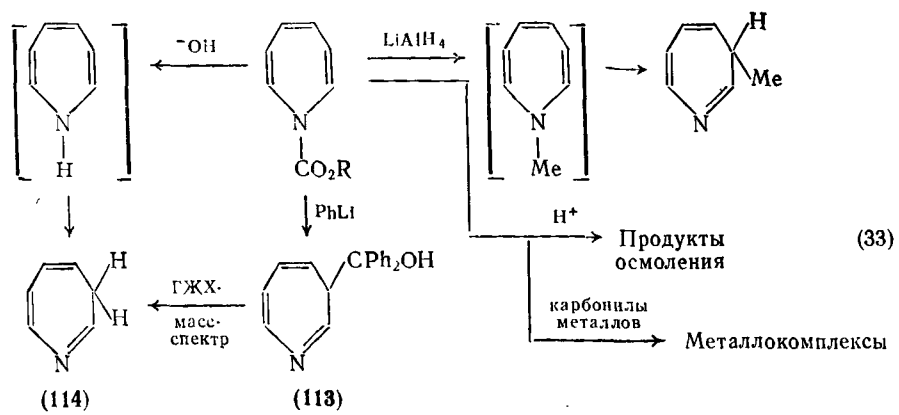



(110) (111) (31)

взаимодействие 1-метоксикарбонил-1*H*-азепина с фениллитием {см. схему (33)}. Строение карбинола (**113**), пиролиз которого приводит к 3*H*-азепину (**114**), подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа [73].




(32)



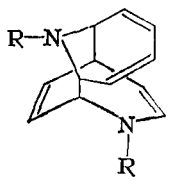

(33)

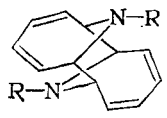
### 17.6.8.9. Реакции димеризации и циклоприсоединения

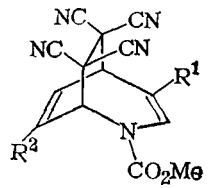
Полиеновая природа 1*H*-азепинов проявляется в легкости, с которой они вступают в реакции циклоприсоединения с самыми разнообразными реагентами. Их поведение в определенном смысле

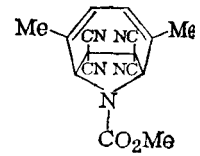
уникально, так как они не только проявляют свойства диенов и диенофилов, но могут также играть роль 2π-, 4π- или 6π-компонентов в реакциях циклоприсоединения.

Хорошо изучена димеризация 1*H*-азепинов, включая температурную зависимость процесса циклоприсоединения [71, 104б]. При низких температурах (0 °C для R = Me, 130 °C для R = $CO_2R$ или CN) имеет место кинетически контролируемая термически разрешенная [6 + 4]-димеризация с образованием *экзо*-аддуктов (**115**) с небольшой примесью (<10 %) симметричных димеров (**116**). Димеры последнего типа являются термодинамически выгодными и становятся главными продуктами (83 %) при кратковременном нагревании 1*H*-азепинов при 200 °C. Симметричные димеры, вероятно, образуются по несогласованному механизму через стадию бирадикала, так как их образование из азепинов в результате согласованного [6 + 6]-циклоприсоединения или из димера (**115**) путем [1,3]-сигматропного С-2, С-10-сдвига запрещено правилами орбитальной симметрии. Димеризация чувствительна к пространственным затруднениям и не имеет места при наличии заместителей в положениях 2, 4 и 7. В таких случаях термолиз 1*H*-азепина приводит к ароматизации и образованию соответствующих замещенных *N*-арилуретанов [104б].


(**115**)


(**116**)


(**117**)


(**118**)

Попытки провести реакции [4 + 2]-циклоприсоединения 1*H*-азепинов с некоторыми обычными диенофилами, например с эфирами азодикарбоновой кислоты или малеиновым ангидридом, были безуспешны. Однако с тетрацианоэтиленом циклоприсоединение идет легко при комнатной температуре в бензольном растворе и приводит к аддуктам типа (**117**) [76а, 106а]. В случае 3-метилзамещенного получается смесь изомерных аддуктов (**117**, $R^1$ = H, $R^2$ = Me и $R^1$ = Me, $R^2$ = H), соответствующих 2,5- и 4,7-присоединению к азепиновому кольцу [106а].

В случае реакции 3,6-диалкил-1*H*-азепинов с тетрацианоэтиленом обнаружено образование 2,7-циклоаддуктов, например (**118**), которые перегруппировываются в кипящем ксилоле в 2,5-аддукты [76б].

В противоположность описанному выше 1*H*-азепины с изобензофуранами [106а], циклопентадиенонами [106а] и 1,2,4,5-тетразинами [107] ведут себя как диенофилы (4,5-двойная связь). С эфирами азодикарбоновой кислоты и нитрозобензолом осуществлено полярное ступенчатое циклоприсоединение по положениям

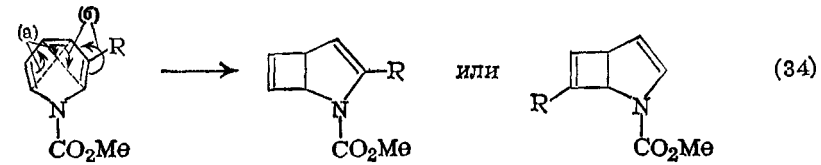


2 и 7 [108]; при взаимодействии с фенциклоном обнаружен новый случай несогласованного [6 + 2]-циклоприсоединения по 2,3-двойной связи азепина [109].

Как ни странно, все попытки ввести 1*H*-азепины как 6π-системы в реакции [6 + 4]-циклоприсоединения с другими диенами оказались безуспешными, хотя это имеет место при их низкотемпературной димеризации.

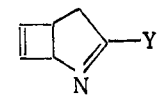
### 17.6.8.10. Реакции сужения цикла

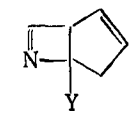
В предыдущих разделах уже упоминались превращения циклов 1*H*- и 3*H*-азепинов в замещенные бензолы и пиридины при нагревании и действии кислот и ацилирующих агентов, а также азепин-азаноркарадиеновая валентная изомеризация. Кроме того, азепины подвергаются фотохимическому сужению цикла с образованием бициклических валентных таутомеров {схема (34)}. Эти превращения, сходные с теми, которым подвергаются циклогептатриены, часто обратимы при повышенной температуре и осуществляются как дисротаторные электроциклические процессы, контролируемые орбитальной симметрией [106б, 111]. Метилзамещенные азепины, например (**119**, R = Me), дают смесь изомеров (**120** и **121**, R = Me), соответствующих двум разрешенным электроциклическим реакциям {схема (34), пути (а) и (б) соответственно} [106б].


(34)

(**119**) (**120**) (**121**)

Аналогично сужение цикла в случае 3*H*-азепинов может привести либо к циклобутену (**122**), либо к азетину (**123**). В случае 3*H*-азепинов (**91**, R = H, Y = OEt, $NH_2$, $NMe_2$) обнаружено [103б] образование исключительно циклобутенов (**122**). Полагают, что альтернативный путь реакции с образованием бициклических азетинов (**123**) невыгоден, так как в последних отсутствует амидиновый или имидатный резонанс. Сходные результаты наблюдались для 1-алкил-3*H*-азепинонов-2 [87].


(**122**)

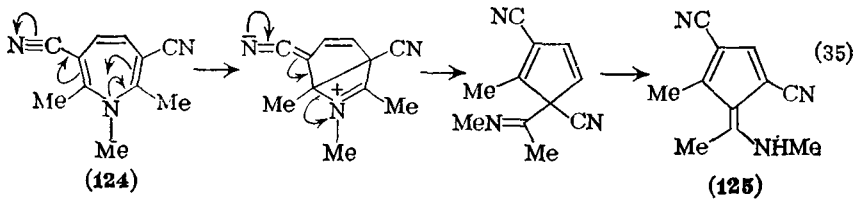

(**123**)

Бициклический азетин был выделен при фотосенсибилизированном ($Ph_2CO$ или PhCOMe) сужении цикла 4,5-дигидро-4,4,6-

триметил-2-этокси-3*H*-азепина, который в отсутствие сенсибилизатора фотостабилен [112].

При фотолизе 2-алкокси-3-ацил-3*H*-азепинов с низким выходом получены 2-алкокси-3-ацилпиридины [34б].

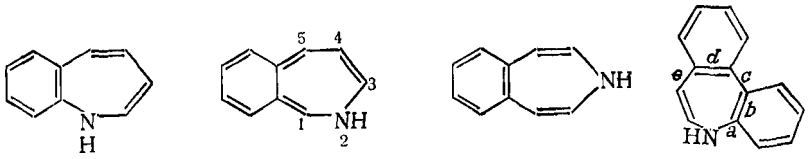
Сужение цикла другого рода наблюдалось в случае 1*H*-азепинов типа (**124**), которые при нагревании превращаются в 6-замещенные фульвены, например (**125**) {схема (35)} [113].



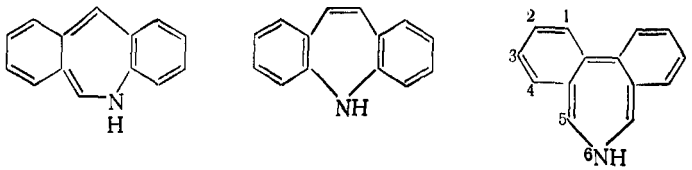

(35)

### 17.6.9. БЕНЗАЗЕПИНЫ И ДИБЕНЗАЗЕПИНЫ

*Производные бенз-1-* (**126**), *бенз-2-* (**127**) *и бенз-3-азепинов* (**128**), соответствующие трем возможным типам аннелирования бензольного и азепинового циклов, хорошо известны. Столь же хорошо известны четыре изомерных дибензазепина, что, в частности, обусловлено важными фармакологическими свойствами некоторых их производных [102б, 114]. Система номенклатуры этих соединений показана для структур (**126**)—(**132**), причем положение насыщения, т. е. место «особого» водорода обозначено локан-




| | 1*H*-1- (**126**) | 2*H*-2- (**127**) | 3*H*-3- (**128**) | -[*b*, *d*]- (**129**) |
|---|---|---|---|---|
| ЭР, кДж/моль | 76,7 | —3,2 | 73,2 | 158,4 |
| ЭРЭ, единиц β | 0,014 | —0,024 | 0,015 | 0,034 |



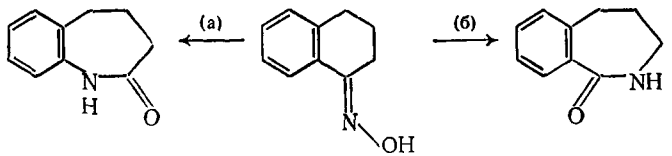

| | -[*b*, *e*]- (**130**) | -[*b*, *f*]- (**131**) | -[*c*, *e*]- (**132**) |
|---|---|---|---|
| ЭР, кДж/моль | 81,5 | 160,5 | 4,9 |
| ЭРЭ, единиц β | 0,013 | 0,034 | 0,002 |



том [102а]. Для этих структур приведены полученные теоретическим путем значения энергий резонанса (ЭР) [57б] и энергий резонанса на один π-электрон (ЭРЭ) [56б], которые четко показывают, что наиболее стабильными являются те изомеры, в которых карбоциклы полностью сохраняют бензоидный характер.

#### 17.6.9.1. Бенз-1-азепины

В противоположность азепинам полностью ненасыщенные 1-бензазепины (**126**) мало известны, и методы их синтеза недостаточно разработаны. Однако гидрированные системы [115] и оксопроизводные [115, 116] весьма многочисленны и обычно получаются классическими методами замыкания цикла, например с помощью реакции Дикмана, внутримолекулярного ацилирования по Фриделю — Крафтсу и т. д. [115]. Используется также расширение кольца циклических кетонов и их производных с помощью реакций Бекмана или Шмидта ($NaN_3/H_2SO_4$). Реакция Бекмана может приводить к 1- или 2-бензазепинам в зависимости от того, происходит ли миграция арила {схема (36), путь (а)}, либо алкила {путь (б) на той же схеме}. Синтезу частично и полностью восстановленных бензазепинов посвящены фундаментальные обзоры [102а, 115].

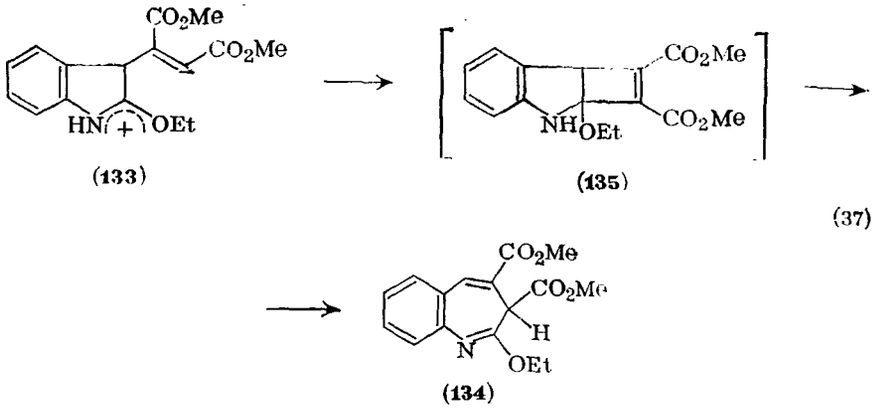



(36)

Методы расширения цикла, используемые для синтеза азепинов {схемы (25) и (26)}, при попытках их применения для получения бензазепинов до недавнего времени оказывались непригодными или давали плохие результаты. Например, фотолиз этилового эфира азидомуравьиной кислоты в присутствии нафталина дает только *N*-арилуретан [74]. Однако предварительное изучение расширения цикла нафтилазидов в растворе амина позволило получить аминобензазепины с обнадеживающими выходами (≈50 %) [117].

Бенз-3*H*-1-азепин (**134**) получен при расширении кольца в 1,4-диполярном циклоаддукте (**133**), образующемся из 2-этоксииндола и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты {схема (37)} [115]. Соответствующий *N*-метилиндол аналогично превращается в 1-метилбенз-1*H*-1-азепин. При проведении реакции с 1-ацетил-3-пиперидиноиндолом можно выделить трициклический интермедиат, соответствующий соединению (**135**).

При синтезе бенз-1- и бенз-2-азепинов и бензазепинонов некоторое применение находит расширение цикла хинолинов действием дибромкарбена [116] и диазометана [115].



(133) (135) (37)

(134)

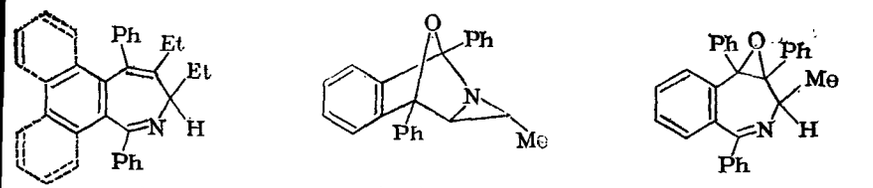
### 17.6.9.2. Бенз-2-азепины

Бенз-2*H*-2-азепин (**127**) наименее стабилен из трех изомеров, и известны только продукты его гидрирования и оксопроизводные [115]. Модификацией синтеза 3*H*-азепинов из 2*H*-азиринов и циклопентадиенонов (см. разд. 17.6.2.6) удалось [23б] получить производные более стабильного бенз-3*H*-2-азепина, например (**136а**) и (**136б**). Полагают, что первоначально образующийся при циклоприсоединении 2*H*-азепин можно предохранить от перегруппировки в обычно более стабильный 3*H*-азепин, если 5,6-двойная углерод-углеродная связь является частью бензоидной системы. В соответствии с этим циклоприсоединение 2*H*-азирина к 1,3-дифенилинданону-2 и фенциклону привело к желаемым бенз-3*H*-2-азепинам (**136а**) и (**136б**). Тетрациклическое соединение (**136б**) при нагревании (200 °C) и действии сильного основания ($Me_3COK$ в кипящем диметоксиэтане) изомеризуется в 4*H*-таутомер (3*H*-азепин), в то время как аддукт (**136а**), для которого сходное перемещение протона должно было бы привести к потере ароматичности в единственном бензольном кольце, оказался устойчивым при попытках изомеризации. Сходные реакции циклоприсоединения между изобензофураном и 2*H*-азиринами приводят к стабильным аддуктам типа (**137**) [23а]. Однако при действии нейтрального оксида алюминия эти аддукты претерпевают быструю и эффективную изомеризацию с образованием новых 4,5-дигидро-4,5-эпоксибенз-3*H*-2-азепинов, например (**138**).

Бенз-3*H*-2-азепины можно получить также с помощью фотоперегруппировки 2-стирил-3-фенил-2*H*-азиринов, обсужденной в разд. 17.6.2.7 {см. схему (11), путь (в)} [24а].

Гидро-2*H*-бензазепины можно получить из подходящих моно- или орто-дизамещенных бензолов с помощью реакций Брауна, Бишлера-Напиральского и внутримолекулярного замыкания по Фриделю-Крафтсу, а также в результате перегруппировок Бекмана и Шмидта из α-тетралонов и их оксимов [115]



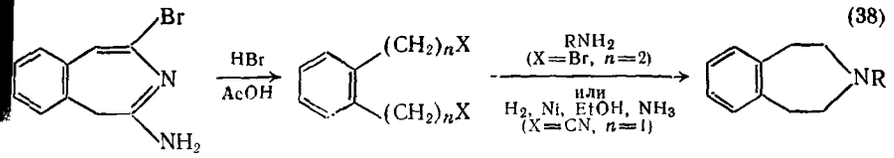


(136) (137) (138)

а (бензо)
б (фенантро)

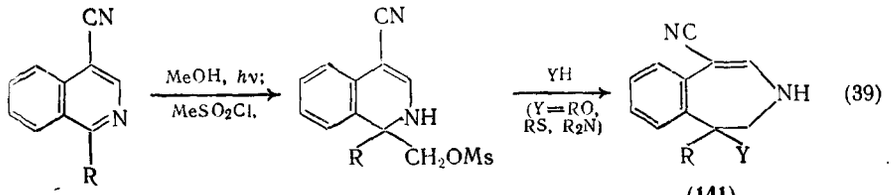
### 17.6.9.3. Бенз-3-азепины

Описано немного полностью ненасыщенных бенз-3-азепинов (**128**). Бромид водорода вызывает циклизацию динитрила (**139**, X = CN, *n* = 1) {схема (38)}, приводящую к бенз-3-азепину, существующему, согласно спектральным данным, в виде 2-амино-1*H*-таутомера (**140**) [71]. Методы расширения кольца для получения бенз-3*H*-азепинов явно отсутствуют, хотя 4,5-дигидробенз-3*H*-3-азепины, например (**141**), можно получить с приемлемым выходом (50—60 %) из цианоизохинолинов, как показано на схеме (39) [118].



(38)

(140) (139)



(39)

(141)

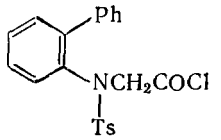
Для получения гидро- и оксопроизводных бенз-3-азепинов используют внутримолекулярное ацилирование по Фриделю-Крафтсу, циклизацию *о*-ди(галогеналкил)бензолов с аминами {см. схему (38), X = Hal, *n* = 2} и восстановительную циклизацию динитрилов {см. схему (38), X = CN, *n* = 2} [115].

### 17.6.9.4. Дибензазепины

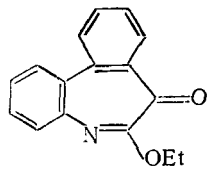
Некоторые дибензазепины, особенно -[*b*, *e*]- (**130**), -[*b*, *f*]- (**131**) и -[*c*, *e*]-изомеры (**132**) находят применение как фармакологические средства [102б, 114]. Поэтому огромное число производ-

ных этих систем можно найти в патентной литературе. В общем, основные методы синтеза дибензазепинов являются расширением методов, применяемых для получения бензазепинов. Например, дибензо[*b*, *d*]азепиноны образуются при внутримолекулярной циклизации ($AlCl_3/CHCl_3$ при —70 °C) *N*-тозилпроизводных типа (**142**) [119]. Детозилирование с последующим окислением образующегося 2-этоксипроизводного диоксидом марганца служит методом синтеза неароматического дибензоазатропона (**143**).

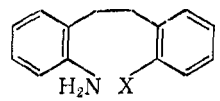
Дибенз[*b*, *e*]азепины (**130**) (морфантридины) доступны разными методами, из которых наиболее удобными являются циклизация *о*-ациламинодифенилметанов [120] в присутствии полифосфорной кислоты и превращение антрахинонов по реакции Шмидта [121].




(**142**)




(**143**)



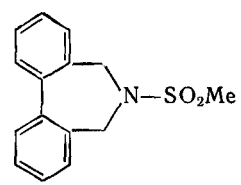

(**144**)

Химия дибенз[*b*, *f*]азепинов (**131**) явилась предметом содержательного обзора [122]. Важнейшие методы их получения основаны на каталитическом (Pd/C) дегидрировании 10,11-дигидропроизводных, которые легко получаются циклизацией 2,2′-диаминодибензилов, например (**144**, X = $NH_2$), под действием кислот, а также дегидрохлорированием соответствующих хлорзамещенных (**144**, X = Cl) с использованием порошка меди в кипящем диметилформамиде. Удобным альтернативным синтезом служит монобромирование действием *N*-бромсукцинимида по одному из бензильных атомов углерода 10,11-дигидропроизводного с последующим дегидробромированием.

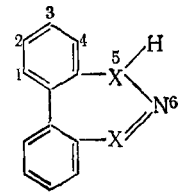
6*H*-Дибенз[*c*,*e*]азепины (**132**) наименее стабильны из четырех изомеров, так как они имеют только один полностью бензоидный карбоциклический фрагмент. Однако 5*H*-производные хорошо известны и могут быть получены циклизацией 2,2′-ди(бромметил)-бифенилов с аминами [123], циклизацией *N*-(*о*-аминобензил)-бензиламинов по Пшорру ($NaNO_2$, $CuSO_4$, порошок меди) [124] и при фотолизе *N*-(*о*-иодбензил)бензиламинов [125]. Незамещенный 5*H*-дибенз[*c*,*e*]азепин (**146**, X = CH) получен с выходом 85 % при демезилировании (*трет*-BuOK/ДМСО) 5,7-дигидро-6-мезильного производного (**145**). Авторы отмечают, что соединение (**146**) не проявляет тенденции к перегруппировке в *о*-хиноидный 6*H*-таутомер (**132**) [126].

Спектральные данные для дибензо[*b*,*f*]азепинов и их 10,11-дигидропроизводных сопоставлены в [122]. Подобная информация имеется и для других моно- и дибензазепинов [15, 115].






(**145**)



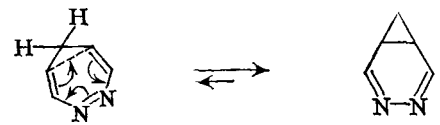

(**146**)

По характеру химических превращений гетероцикла бензазепины и их гидро- и оксопроизводные очень сходны с моноциклическими азепинами [102а, 115]. Особо следует отметить, что у дибензазепинонов не удается обнаружить никакого сходства с тропонами [127].

Об электрофильном замещении в ряду моно- и дибензазепинов известно на удивление мало [102а, 115], за исключением данных о дибензо[*b*,*f*]азепине, который, например, в виде свободного основания ацилируется по Фриделю-Крафтсу в положения 2 и 8, а его *N*-ацетилпроизводное — в положение 10 [122].

### 17.6.10. ДИАЗЕПИНЫ И БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

Из четырех возможных таутомерных диазепинов 1*H*- и 4*H*-таутомеры, структуры которых включают только фрагменты C=C и C=N, более стабильны, чем 3*H*- и 5*H*-таутомеры, имеющие фрагмент N=N. В самом деле, данные $^1$H-ЯМР [101] указывают, что 5*H*-изомеры (**147**) существуют преимущественно в бициклической диазаноркарадиеновой форме (**148**) {схема (40)}, причем по сделанной оценке, структура (**148**) на 12 кДж/моль стабильнее (**147**).

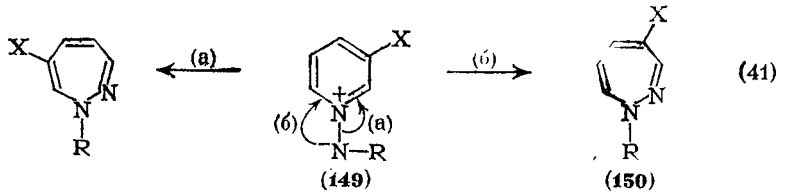



(**147**) (**148**) (40)

#### 17.6.10.1. 1,2-Диазепины и их бензопроизводные

Доступен широкий ряд 1*H*-1,2-диазепинов [128], получаемых главным образом фотоперегруппировкой *N*-иминопиридинийилидов, например (**149**) {схема (41)}. Реакция предполагает первоначальную электроциклическую циклизацию илида с последующим расширением цикла в образовавшемся 1,7-диазаноркарадиене. Однако бесспорные химические или физические доказательства существования бициклического интермедиата не получены. Реакция носит общий характер, но влияние заместителей в ней во многом неясно. Региоспецифичность наблюдается в случае

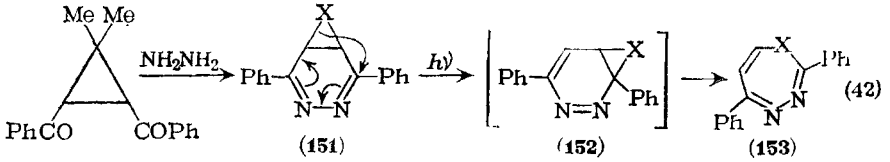
илидов, получаемых из 2-метил- и 2-цианопиридинов, которые циклизуются только в положение 6, давая соответственно 3-метил- и 3-циано-1*H*-1,2-диазепины. 4-Замещенные диазепины (**150**) являются единственными продуктами, образующимися из 3-замещенных илидов (**149**, X = $CO_2Et$, CN или $CONH_2$), в то время как илиды с некоторыми электронодонорными группами в положении 3, например (**149**, X = Me, OCOPh или F) дают смеси 4- (основной продукт) и 6-замещенных диазепинов [129]. Если, однако, X = OH, $NH_2$ или NHCOPh, то предпочтительной оказывается альтернативная фотоизомеризация, приводящая к смеси 2- или 6-аминопиридинов и идущая, вероятно, не через диазепин. Природа этих эффектов заместителей не вполне понятна.



(**149**) (**150**) (41)

Отдельные 1-метил-1*H*-1,2-диазепины получены взаимодействием метилгидразина с пирилиевыми или, что лучше, тиопирилиевыми солями. Эта реакция, однако, неудобна тем, что с ней конкурирует и часто преобладает образование пиразолина. Более удобны соответствующие реакции с гидразином, которые, как правило, позволяют получить 4*H*-1,2-диазепины с количественными выходами.

Новым и интересным развитием химии 1,2-диазепинов является синтез 4*H*-1,2-диазепина (**153a**) фотолизом диазаноркарадиена (**151a**) {схема (42)} [130]. Тщательное исследование показало, что образование продукта этой реакции включает перемещение изопропилиденового фрагмента (**151a**)→(**152a**), предшествующее расширению цикла. Непосредственное электроциклическое раскрытие кольца в интермедиате (**151a**) должно было бы привести к менее стабильному 5*H*-диазепину, содержащему связь N=N [101].



(**151**) (**152**) (**153**) (42)

а (X=$CMe_2$)
б (X=$NCH_2Ph$, $NC_6H_{11}$)

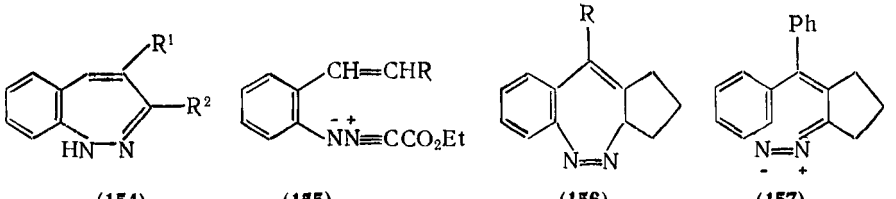
3*H*-1,2-Диазепины синтезированы сравнительно недавно [131] из *N*-тозилгидразонов β-замещенных α,β,γ,δ-ненасыщенных кетонов по аналогии с синтезом бензодиазепинов {схема (43)}.



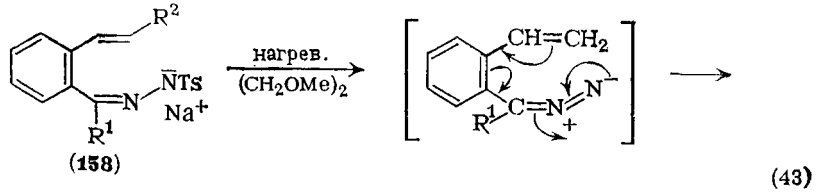
В отличие от 5*H*-таутомеров, и несмотря на присутствие дестабилизирующего фрагмента N=N, 3*H*-таутомеры, по-видимому, существуют в моноциклической диазепиновой форме.

Не является неожиданностью, что бензо-1*H*-1,2-диазепины (**154**) могут быть синтезированы фоторасширением цикла димерных N-иминохинолинийилидов, однако примеров таких превращений немного [128]. Удобным альтернативным методом является циклизация *о*-винилнитрилиминов, например (**155**), которая представляет собой либо внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение с последующим раскрытием одного из циклов в сильно напряженном трициклическом интермедиате, либо непосредственное электроциклическое замыкание кольца и перемещение водорода [132]. Бензо-1*H*-1,2-диазепины являются продуктами катализируемой кислотами или основаниями изомеризации 3*H*-таутомеров, например (**156**), которые получают либо дегидрированием 2,3-дигидробензо-1*H*-1,2-диазепинов [133], либо в результате 1,7-электроциклической циклизации 8π-диазоалкеновой системы (**157**) [134]. Последняя реакция протекает через 1,5-перемещение водорода в первоначально образующемся циклоаддукте. Приложение этого метода к α-арилдиазоалкенам, например (**158**) {схема (43)}, позволяет получить изомерные бензо-1*H*-2,3-диазепины (**159**) [134].

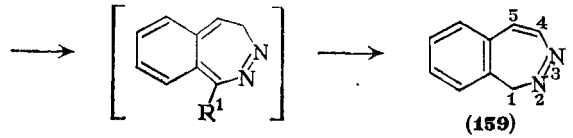
3*H*-2,3-Диазепины, по-видимому, неизвестны, в то время как 5*H*-2,3-диазепины можно получить термической или катализируемой основаниями изомеризацией 1*H*-таутомеров [128].



(**154**) (**155**) (**156**) (**157**)



(**158**) (43)

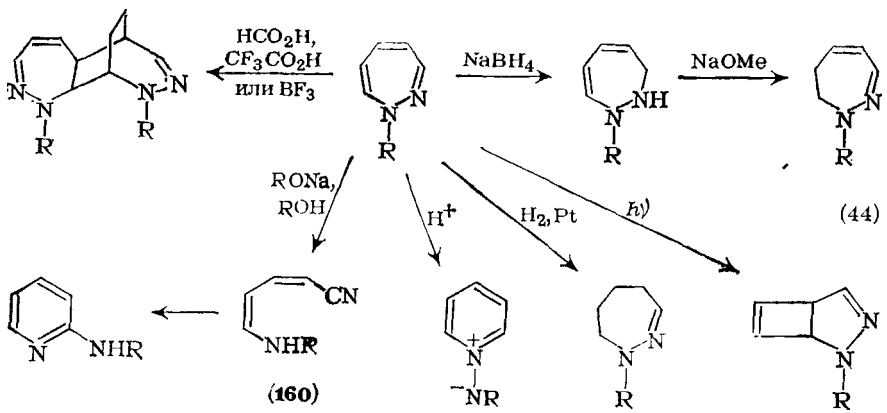


(**159**)

Дигидро- и оксопроизводные 2,3-диазепинов описаны, причем последние весьма многочисленны, поскольку подобно более из-

вестным бензо-1,4-диазепинонам (см. разд. 17.6.10.3) они также проявляют транквилизирующую активность [128].

Химия 1*H*-1,2-диазепинов в общем напоминает во многих отношениях химию 1*H*-азепинов; основные направления их превращений кратко суммированы на схеме (44). Следует отметить димеризацию (до трициклического продукта), которая катализируется кислотой и включает скорее [4 + 2]-циклоприсоединение, чем [6 + 4]-процесс, характерный для 1*H*-азепинов, а также катализируемое основанием превращение в 2-аминопиридины, протекающие через *цис,цис*-аминонитрил (**160**), который удалось выделить, а не через диазаноркарадиен, как предполагалось первоначально.

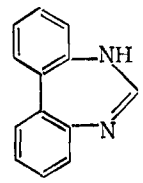



Напротив, 4*H*-1,2-диазепины при нагревании претерпевают сужение цикла с образованием пиридазинов, протекающее через 3,4-диазаноркарадиеновые интермедиаты, которые иногда удается выделить. Исследования методом $^1$H-ЯМР показывают, что в кислотном растворе 1*H*-1,2-диазепины протонируются по С-4, тогда как 4*H*-1,2-диазепины протонируются по N-1, а затем разлагаются с образованием смесей пиразолов и пиридинов.

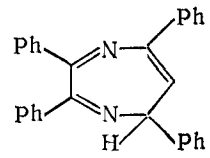
В дополнение к реакциям, представленным на схеме (44), 1*H*-1,2-диазепины вступают в разнообразные реакции циклоприсоединения, включая региоспецифическое [2 + 2]-присоединение кетонов по 2,3-связи и 1,3-диполярное циклоприсоединение диазометана по 4,5-связи [128]. Диенофильная активность (4,5-связь) проявляется в реакции с дифенилизобензофураном, тогда как диеновый характер системы 1,2-диазепина хорошо отражается легкостью [4 + 2]присоединения с тетрацианоэтиленом по Дильсу-Альдеру.

### 17.6.10.2. 1,3-Диазепины и их бензопроизводные

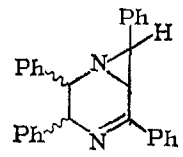
Имеются лишь отдельные сообщения, касающиеся получения полностью ненасыщенных 1*H*-1,3-диазепинов [136] и их бензопроизводных [135, 137]. Напротив, дибензо-1,3-диазепины, например (**161**), хорошо известны и получаются циклизацией производных 2,2′-диаминобифенила [135]. Гидрированные бензо-1,3-диазепины значительно доступнее и гладко получаются при конденсации 1,4-диаминов с альдегидами или производными карбоновых кислот [143]. Описано также множество оксопроизводных [102, 135, 137].



(**161**)



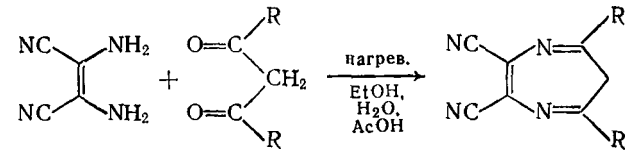
(**164**)



(**163**)

### 17.6.10.3. 1,4-Диазепины и их бензопроизводные

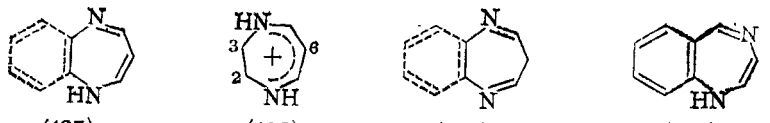
Описаны лишь немногие полностью ненасыщенные 1,4-диазепины. Очевидным, но лишь недавно реализованным путем получения 6*H*-таутомеров, например (**162**), является конденсация 1,2-диаминоалкенов с 1,3-дикарбонильными соединениями {схема (45)} [138, 139]. 7*H*-1,4-Диазепин (**164**) получается с выходом 65 % при расширении кольца диазабициклогептена (**163**) под действием основания (*трет*-BuOK/*трет*-BuOH) при охлаждении [140]. В таких условиях образуются также пиразины.




(45)

(**162**)

2,3-Дигидро-1*H*-1,4-диазепины (**165а**) изучены значительно лучше [141] и получаются конденсацией 1,2-диаминов с β-дикарбонильными соединениями. Интерес к этим гидрированным диазепинам вызывается главным образом «квазиароматическим» характером, проявляемым их монокатионами, которые лучше всего представить в делокализованной форме (**166**). Повышенная стабильность этого катиона отражается измерениями $pK_a$, которые дают для катиона значение энергии резонанса 79 кДж/моль против величины 42—50 кДж/моль для нейтральной молекулы. Дигидроазепины, которые существуют скорее в сопряженной форме (**165а**), чем в бис-иминоформе (**167а**), сами по себе вполне стабильны и с трудом поддаются дегидрированию, окислению и гидролизу. Электрофильное замещение (дейтерирование, галогенирование, нитрование и азосочетание) катиона идет легко и в соответствии с ожиданиями направляется в положение 6 [141].



(165) (166) (167) (168)

а (моноциклические системы); б (бициклические системы)

Бензаннелирование ядра 1,4-диазепина приводит к изомерам двух типов, а именно к бензо-1,5- (**165б**) и бензо-1,4-диазепинам (**168**). 1,5-Бензодиазепины подобно их моноциклическим аналогам (**165а**) удобнее всего получать конденсацией *о*-фенилендиаминов с β-дикарбонильными соединениями [135, 137, 142]; максимальные выходы достигнуты при проведении конденсации при pH 5. Другой способ синтеза этих соединений — конденсация β-хлорвинилкетонов и *о*-фенилендиаминов в спиртовом растворе хлорида водорода.

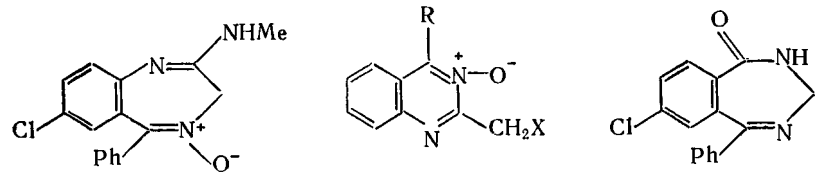
Бензо-1,5-диазепины существенным образом отличаются от моноциклических 1,4-диазепинов. Спектральные данные [142] показывают, что они имеют скорее дианильную структуру (**167б**), чем строение сопряженного 1*H*-таутомера (**165б**). В кислотном растворе бесцветное свободное основание превращается в ярко-окрашенный синий или фиолетовый монокатион, для которого можно представить несколько мезомерных форм. Однако эти монокатионы менее стабильны, чем их моноциклические аналоги (**166**), и при слабом нагревании в кислотной среде претерпевают превращение цикла с образованием бензимидазолов. Бензо-1,5-диазепины являются к тому же значительно более слабыми основаниями, чем 1,4-диазепины. Электрофильное замещение ($Br^+$) происходит в карбоцикле, а при нитровании образуются только продукты осмоления [142]. Отмечена определенная устойчивость к восстановлению никелем Ренея или литийалюминийгидридом [142].

3-Оксопроизводные бензо-1,5-диазепинов вызвали интерес как гетероаналоги 4,5-бензотропона. Однако ИК-спектры ($\nu_{C=O}$ 1680 $см^{-1}$) и их химическая нестабильность (например, легкое декарбонилирование с образованием хиноксалинов) не согласуются со стабилизованной диполярной тропоноподобной структурой. Получены и другие оксопроизводные [102а, 135, 137].

Огромное количество литературы, преимущественно патентной, посвященной химии бензо-1,4-диазепинов и их оксопроизводных, обусловлено открытием в конце 50-х г.г. у некоторых производных этой гетероциклической системы заметной активности как транквилизаторов, снотворных и средств, действующих на центральную нервную систему. Особое значение имеют диазепин-*N*-оксид (**169**) и диазепинон (**170**, R = Me, $R^2$ = H, Ar = Ph), которые продаются под названиями хлордиазепоксид (либриум) и диазепам (валиум) соответственно.

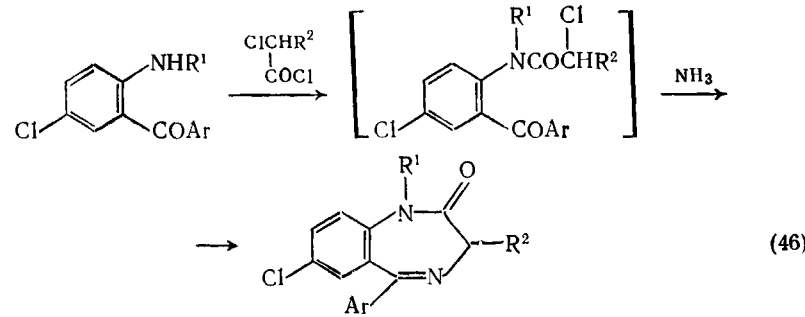


Хлордиазепоксид (**169**) был впервые синтезирован с помощью новой реакции расширения цикла хиназолин-3-оксидов типа (**171**), идущей при взаимодействии с аминами [137, 143]. *N*-Оксидная функция, по-видимому, необходима для протекания расширения цикла, так как лишенный ее хиназолин в тех же условиях претерпевает лишь замещение галогена. Расширение цикла в *N*-оксидах (**171**) наблюдается также при действии метилата натрия и гидроксида натрия, когда образуются соответственно 2-метоксибензо-1,4-диазепины и бензо-1,4-диазепиноны-2.



(169) (171) (172)

Хотя рассмотренный метод синтеза бензодиазепинов носит общий характер, соединения типа диазепама, т. е. диазепиноны удобнее получать циклизацией надлежащим образом модифицированных *о*-аминобензофенонов [143]. Универсальный общий трехстадийный синтез представлен на схеме (46).



(46)

(170)

Химия этих соединений, естественно, явилась предметом интенсивных исследований, и имеется несколько подробных обзоров, посвященных их общим реакциям [102а, б, 143, 144], а также многочисленным и разнообразным реакциям сужения цикла [145].

Изомерные бензо-1,4-диазепиноны-5 также охарактеризованы, и хотя они не обладают эффективным действием на центральную нервную систему, свойственным диазепаму и родственным соединениям, они обнаружены среди антибиотиков типа антримицина и других плесневых метаболитов [137].

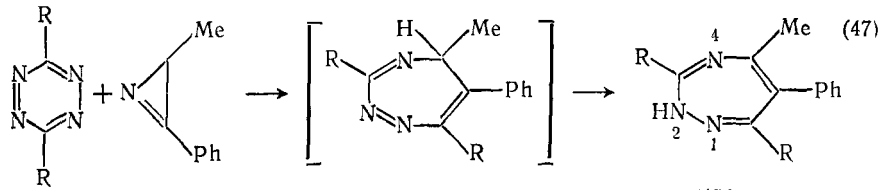
Исследования фармакологической и метаболической активности бензодиазепинов, а также зависимости между их строением и активностью выходят за рамки данной главы, и такую ин-

формацию можно найти в специальной литературе [144, 146]. Однако следует отметить, что из многих успешных попыток структурной модификации, предпринятых после открытия действия бензодиазепинов на центральную нервную систему, почти все сводились к получению продуктов, имеющих атом хлора в положении 7 и арил в положении 5. Этот заместитель в положении 7 наряду с карбонильной группой в положении 2, по-видимому, имеет первостепенное значение для психофармакологической активности.

Недавно синтезирован бензо-2,4-диазепинон-1 (**172**), который по действию на центральную нервную систему приближается к диазепаму [147].

### 17.6.11. ТРИАЗЕПИНЫ

Существуют четыре полностью ненасыщенных изомерных триазепина, из которых каждый можно представить в нескольких таутомерных формах. 2*H*-1,2,4-Триазепины получают по реакции, аналогичной синтезу 4*H*-азепинов из 1,2,4-триазинов {см. схему (29)}, циклоприсоединением 2*H*-азиринов к *сим*-тетразинам [148] {схема (47)}.




(47)

(**173**)

Интересно также фоторасширение цикла 3,4,7-триазаноркарадиенов (**151б**) с образованием 4-алкил-4*H*-1,2,4-триазепинов (**153б**) {см. схему (42б)}, включающее перемещение атома азота [149а]. Хотя подобные перемещения метиленовой группы {схема (42а)} и атома кислорода хорошо известны, рассматриваемая реакция считается первой, для которой с несомненностью установлено перемещение азота. Последующие исследования [149б] показали, что при повышении температуры эта реакция обратима, причем образующиеся триазаноркарадиены претерпевают фрагментацию с образованием смесей пиразолов, индазолов и пиримидинов.

Бензо-1,3,4-триазепиноны-5 синтезированы взаимодействием 1-(*о*-аминоацил)-1-метилгидразинов с ортоэфирами [150], а первый представитель 1,2,3-триазепинов — дибензопроизводное (**146**, X = N) — получено при осторожной нейтрализации водным аммиаком при 0 °С продукта двойного диазотирования 2,2′-диаминобифенила [151].

Бензо-1,3,5-триазепины известны главным образом в виде их оксопроизводных [152].



## ЛИТЕРАТУРА


1. *R. Breslow*, Accounts Chem. Res., 1973, **6**, 393.
2. *H. C. van der Plas*, «Ring Transformations of Heterocycles», Academic Press, London, 1973, vols. 1 and 2.
3. *A. Hassner and F. W. Fowler*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 2869.
4. *F. W. Fowler*, Adv. Heterocyclic Chem., 1971, **13**, 45.
5. *W. A. Lathan, L. Radom, P. C. Hariharan, W. J. Hehre, and J. A. Pople*, Topics Current Chem., 1973, **40**, 1.
6. *M. J. S. Dewar and C. A. Ramsden*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 688.
7. *C. U. Pitman, Jr., A. Kress, T. B. Patterson, P. Walton, and L. D. Kispert*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 373
8. (а) *D. J. Anderson, T. L. Gilchrist, G. E. Gymer, and C. W. Rees*, J. C. S. Perkin I, 1973, 550; (б) *T. L. Gilchrist, G. E. Gymer, and C. W. Rees*, ibid., p. 555; (в) ibid., 1975, 1.
9. *T. L. Gilchrist, C W. Rees, and C. Thomas*, J. C. S. Perkin I, 1975, 8.
10. (а) *G. Smolinsky*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 3557; (б) *G. Smolinsky and C. A. Pryde*, ibid., 1968, **33**, 2411.
11. (а) *K. Isomura, S. Kobayashi, and H. Taniguchi*, Tetrahedron Letters, 1968, 3499; (б) *K. Isomura, M. Okada, and H. Taniguchi* ibid., 1969, 4073.
12. *F. W. Fowler, A. Hassner, and L. A. Levy*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 2077.
13. *G. L'Abbe*, Chem. Rev., 1969, **69**, 345.
14. *A. Hassner, R. J. Isbister, R. B. Greenwald, J. T. Klug, and E. C. Taylor*, Tetrahedron, 1969, **25**, 1637.
15. *T. J. Batterham*, N. m. r. of Simple Heterocycles», Wiley, New York, 1973.
16. *V. Nair*, Org. Magn. Resonance, 1974, **6**, 483.
17. *A. Hassner, S. S. Burke, and J. Cheng-fan*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 4692.
18. *R. Chanbouni, A. Laurent, and P. Mison*, Tetrahedron Letters, 1973, 1343.
19. *A. G. Hortmann and D. A. Robertson*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 2758.
20. *A. Hassner, J. O. Currie, Jr., A. S. Steinfeld, and R. F. Atkinson*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 2982.
21. *A. Demoulin, H. Gorissen, A.-M. Hesbain-Frisque, and L. Ghosez*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 4409 и цитированные там работы.
22. (а) *H. Alper and S. Wollowitz*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 3541; *H. Alper and J. E. Prickett*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, (б) p. 983; (в) p. 191; (г) p. 483.
23. *D. J. Anderson and A. Hassner*, (а) Synthesis. 1975, 483; (б) J. Org. Chem., 1974, **39**, 3070.
24. *A. Padwa*, (а) Accounts Chem. Res., 1976, **9**, 371; (б) Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, **15**, 123.
25. *P. Gilgen, H. Heimgarthner, H. Schmid, and H.-J. Hansen*, Heterocycles, 1977, **6**, 143.
26. *K. N. Houk*, Accounts Chem. Res.,1975, **8**, 361.
27. (а) *A. Padwa and N. Kamigata*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, **99**, 1871; (б) *A. Padwa and P. H. J. Carlsen*, ibid., p. 1514.
28. *R. A. Firestone*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 2181 и цитированные там работы.
29. *R. Huisgen*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 403.
30. *A. Padwa, J. Smolanoff, and A. Tremper*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 543.
31. *L. A. Wendling and R. G. Bergman*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 831.
32. (а) *R. Huisgen, D. Vosslus, and A. Appl*, Chem. Ber., 1958, **91**, 1; (б) *R. Huisgen and M. Appl*, ibid., p. 12; (в) ibid., 1959, **92**, 2961.
33. (а) *C. Thetaz and C. Wentrup*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 1258; (б) *C. Wentrup*, Topics Current. Chem., 1976, **62**, 173.
34. *E. Schmitz*, Adv. Heterocyclic Chem., 1963, **2**, 122.
35. *W. H. Graham*, J. Amer. Chem. Soc., (а) 1962, **84**, 1063; (б) ibid., 1966, **88**, 4677; (С) ibid., 1965, **87**, 4396.
36. *C. G. Krespan and W. J Middleton*, Fluorine Chem. Rev., 1971, **5**, 57.

37. *Q. N. Porter and J. Baldas*, «Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds». Wiley, New York, 1971.
38. *H. M. Frey*, Adv. Photochem., 1966, 4, 225.
39. *B. M. Jennings and M. T. H. Lin*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 6416.
40. *J. A. Moore*, in «Chemistry of Heterocyclic Compounds», ed. A. Weinssberger, Interscience, New York, 1964, vol. 19, part II, p. 916.
41. *G. Pifferi, P. Consonni, G. Pelizza, and E. Testa*, J. Heterocyclic Chem., 1967, **4**, 619.
42. *D. Bormann* (a) Annalen, 1969, **725**, 124; (б) Chem. Ber., 1970, **103**, 1797.
43. *T. Durst and M. J. O'Sullivan*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 2043.
44. *A. B. Levy and A. Hassner*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 2051.
45. *G. Szeimies, U. Siefken, and R. Rinck*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 161.
46. *N.-C. C. Yang, B. Kim, W. Chiang, and T. Hamada*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 729.
47. *T. H. Koch, R. H. Higgins, and H. F. Schuster*, Tetrahedron Letters, 1977, 431.
48. *K. Burger, W. Thenn, and E. Muller*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 155 и цитированные там работы.
49. *F. Effenberger and R. Maier*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1966, **5**, 416.
50. *K. R. Henery-Logan and J. V. Rodricks*, J. Amer. Chem. Soc., 1963, **85**, 3521.
51. *G. Kretschmer and R. N. Warrener*, Tetrahedron Letters, 1975, 1335.
52. *R. G. Kostyanovsky, V. I. Markov, I. M. Gella, K. Khafizov, and V. G. Plekhanov*, Org. Mass Spectrometry, 1972, **6**, 661.
53. *D. H. Aue and D. Thomas*, J. Org. Chem., 1975, **40** (a) p. 2360; (b) p. 2552; (c) p. 2356.
54. *L. A. Paquette, T. Kakihana, and J. F. Kelly*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 435 и цитированные там работы.
55. *G. Seybold, U. Jersak, and R. Gompper*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 847 и цитированные там работы.
56. *B. A. Hess, Jr., L. J. Schaad, and C. W. Holyoke, Jr.*, Tetrahedron, (a) 1975, **31**, 295; (b) ibid., 1972, **28**, 3657; (c) *B. A. Hess, Jr. and L. J. Schaad*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3058.
57. *M. J. S. Dewar and N. Trinajstic*, (a) Theoret. Chim. Acta, 1970, **17**, 235; (b) Tetrahedron, 1970, **26**, 4269.
58. *H.-U. Wagner*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 848.
59. *R. J. Kobylecki and A. McKillop*, Adv. Heterocyclic Chem., 1976, **19**, 215 и цитированные там работы.
60. *B. M. Adger, C. W. Rees, and R. C. Storr*, J. C. S. Perkin I, 1975, 45 и цитированные там работы.
61. *C. W. Rees, R. C. Storr, and P. J. Whittle*, (a) J. C. S. Chem. Comm., 1976, 411; (б) Tetrahedron Letters, 1976, 4647.
62. *C. W. Rees, R. Somanathan, R. C. Storr, and A. D. Woolhouse*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 740.
63. *R. A. Olofson, R. K. Van der Meer, and S. Stournas*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 1543.
64. *M. Ikeda, S. Matsugashita, F. Tabusa, H. Ishibashi, and Y. Tamura*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 575
65. *E. E. Nunn and R. N. Warrener*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 818.
66. *H. J. Emeleus and G. L. Hurst*, J. Chem. Soc., 1962, 3276.
67. *N. Rieber, J. Alberts, J. A. Lipsky, and D. M. Lemal*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 5668.
68. *E. F. Ulmann and P. Singh*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 5077.
69. *D. E. Applequist, M. A. Lintner, and R. Searle*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 254.
70. *G. Schaden*, Chem. Ber., 1973, **106**, 2084 и цитированные там работы.
71. *L. A. Paquette*, in «Non-Benzenoid Aromatics» ed. J. P. Snyder, Academic Press, New York, 1969, vol. I, p. 287.
72. *E. Carstensen-Oeser*, Chem. Ber., 1972, **105**, 982 и цитированные там работы.
73. *H. J. Lindner and B. von Gross*, Chem. Ber., 1972, **105**, 434; ibid., 1973, **106**, 1033.
74. *W. Lwowski*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1967, **6**, 897.



75. *R. A. Abramovitch, T. D. Bailey, T. Takaya, and V. Uma*, J. Org. Chem. 1974, **39**, 340.
76. *J. M. Photis*, J. Heterocyclic Chem. (a) 1970, **7**, 1249; (б) 1971, **8**, 729; (в) ibid., p. 167.
77. *L. A. Paquette, D. E. Kuhla, J. H. Barrett, and R. J. Haluska*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 2866.
78. *H. Prinzbach, G. Kaupp, R. Fuchs, M. Joyeux, R. Kitzing, and J. Markert*, Chem. Ber., 1973, **106**, 3824.
79. *W. E. von Doering and R. A. Odum*, Tetrahedron, 1966, **22**, 81.
80. *R. J. Sundberg, S. R. Suter, and M. Brenner*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **94**, 513.
81. *B. A. DeGraff, D. W. Gillespie, and R. J. Sundberg*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 7491.
82. *A. C. Mair, and M. F. G. Stevens*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 2317.
83. (a) *R. Purvis, R. K. Smalley, W. A. Strachan, and H. Suschitzky*, J. C. S. Perkin 1, 1978, 191; (б) idem. (неопубликованные данные).
84. *M. Ogata, H. Matsumoto, and H. Kano*, Tetrahedron, 1969, **25**, (a) p 5205; (b) p. 5217.
85. *W. Heinzelmann and M. Marky*, Helv. Chim. Acta, 1973, **56**, 1852.
86. *R. J. Sundberg, B. P. Das, and R. H. Smith, Jr.*, J. Amer. Chem Soc., 1969, **91**, 658.
87. *F. R. Atherton and R. W. Lambert*, J. C. S. Perkin I, 1973, 1079.
88. *J. I. G. Cadogan and R. K. Mackie*, Chem. Soc. Rev., 1974, **3**, 87.
89. *J. H. Boyer*, in «Nitrenes», ed. W. Lwowski, Interscience, New York, 1970, p. 163.
90. *T. de Boer, J. I. G. Cadogan, H. M. McWilliam, and A. G. Rowley*, J. C. S. Perkin II, 1975, 554.
91. *F. P. Tsui, Y. H. Chang, T. M. Vogel, and G. Zon*, J. Org. Chem, 1976, **41**, 3381.
92. *T. J. van Bergen and R. M. Kellogg*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 978.
93. *H.-D. Becker and K. Gustafsson*, Tetrahedron Letters, 1976, 1705.
94. *J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, and P. Linda*, Adv. Heterocyclic Chem., 1976, Suppl. 1, 554.
95. *G. B. Gill, D. J. Harper, and A. W. Johnson*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 1675.
96. *E. Moriconi and I. A. Maniscalco*, J. Org. Chem., 1972, 37, 208 и цитированные там работы.
97. *L. A. Paquette*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1971, **10**, 11.
98. *H. Prinzbach, D. Stusche, and R. Kitzing*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1970, **9**, 377.
99. *H. Gunther, J. B. Pawliczek, B. D. Tunggal, H. Prinzbach, and R. H. Levin*, Chem. Ber., 1973, **106**, 984.
100. *W.-D. Stohrer*, Chem. Ber., 1973, **106**, 970.
101. *A. Steigel, J. Saueur, D. A. Kleier, and G. Binsch*, J. Amer Chem. Soc., 1972, **94**, 2770.
102. (a) *J. A. Moore and E. Mitchell*, in «Heterocyclic Compounds», ed. *R. C. Elderfield*, Wiley, New York, 1967, vol. 9, p. 224; (б) *J. Diamond*, ibid., p. 355.
103. (a) *E. Lerner, R. A. Adum, and B. Schmall*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 327; (б) *R. A. Odum and B. Schmall*, ibid., 1969, 1299.
104. *L. A. Paquette, J. H. Barrett, and D. E. Kulha*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, (a) p. 2879; (б) p. 3616.
105. *D. J. Anderson, A. Hassner, and D. Y. Tong*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 3076.
106. (a) *L. A. Paquette, D. E. Kuhla, J. H. Barrett, and L. M. Leichter*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 2888; (б) *L. A. Paquette and D. E. Kuhla*, ibid., p. 2885.
107. *G. Seitz and T. Kampchen*, Chem.-Ztg., 1975, 99, 503.
108. *W. S. Murphy and J. P. McCarthy*, J. C. S. Chem. Comm., 1970, 1120 и цитированные там работы.
109. *T. Sasaki, K. Kanematsu, and K. Iizaka*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 1105.
110. *V. Snieckus and D. J. Harris*, in «Photochemistry of Heterocyclic Compounds», ed. *O. Buchard*, Wiley, New York, 1976, p. 288.
111. *G. Jones II and L. J. Turbini*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 2362.

112. *T. H. Koch and D. A. Brown*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 1934.
113. *M. Mahendran and A. W. Johnson*, J. Chem. Soc (C), 1971, 1237 и цитированные там работы.
114. «Medicinal Chemistry», ed. *A. Burger*, Wiley-Interscience, New York, 3rd edn., 1970, part II.
115. *S. Kasparek*, Adv. Heterocyclic Chem., 1974, **17**, 45.
116. *M. Lennon, A. McLean, I. McWatt, and G. R. Proctor*, J. C. S. Perkin I, 1974, 1828 и цитированные там работы.
117. *B. Nay, E. E. V. Scriven, and H. Suschitzky*, University of Salford (неопубликованные данные).
118. *M. Natsume and M. Wada*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1972, **20**, 1837.
119. *W. C. Peaston and G. R. Proctor*, J. Chem. Soc (C), 1968, 2481.
120. *F. Hunziker, F. Kunzle, and J. Schmutz*, Helv. Chim. Acta, 1966, **49**, 1433.
121. *L. H. Werner, S. Ricca, E. Mohacsi, A. Rossi, and V. P. Ayra*, J. Medicin. Chem., 1965, **8**, 74.
122. *L. J. Kricka and A. Ledwith*, Chem. Rev., 1974, **74**, 101.
123. *R. Kreher and H. Pawelczyk*, Z. Natursforch., 1974, **29B**, 425 и цитированные там работы.
124. *J. L. Huppartz*, Austral. J. Chem., 1973, **26**, 1307.
125. *P. W. Jeffs, J. F. Hansen, and G. A. Brine*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 2883 и цитированные там работы.
126. *R. Kreher and W. Gerhardt*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, **14**, 265.
127. *A. Cromarty, G. R. Proctor, and M. Shabbir*, J. C. S. Perkin I, 1972, 2012 и цитированные там работы.
128. *M. Nastasi*, Heterocycles, 1976, **4**, 1509.
129. *J. Streith and J. L. Schuppiser*, Tetrahedron Letters, 1976, 4859.
130. *H. E. Zimmerman and W. Eberbach*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3970.
131. *C. D. Anderson, J. T. Sharp, H. R. Sood, and R. S. Strathdee*. J. C. S. Chem. Comm., 1975, 613 и цитированные там работы.
132. *L. Garanti, A. Scandroglio, and G. Zecchi*, Tetrahedron Letters, 1975, 3349.
133. *J. Kurita and T. Tsuchiva*, J. C. S. Chem. Comm., 1974, 936.
134. *J. T. Sharp, R. H. Findlay, and P. B. Thorogood*, J. C. S. Perkin I, 1975, 102 и цитированные там работы.
135. *F. D. Popp and A. C. Noble*, Adv. Heterocyclic Chem., 1967, **8**, 21.
136. *F. Troxler, H. P. Weber, A. Jaunin, and H. R. Loosli*, Helv. Chim. Acta, 1974, **57**, 750.
137. *G. A. Archer and L. H. Sternbach*, Chem. Rev., 1968, **68**, 747.
138. *F. D. Popp*, J. Heterocyclic Chem., 1974, **11**, 79.
139. *Y. Ohtsuka*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 629 и цитированные там работы.
140. *A. Padwa, L. Gehrlein, and R. B. Kinnel*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1683.
141. *D. Lloyd, H. P. Cleghorn, and D. R. Marshall*, Adv Heterocyclic Chem., 1974, **17**, 1.
142. *D. Lloyd and H. P. Cleghorn*, Adv. Heterocyclic Chem., 1974, **17**, 27.
143. *L. H. Sternbach*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1971, **10**, 34.
144. *L. O. Randall, W. Schallek, L. H. Sternbach, and R. Y. Ning*, in «Psychopharmacological Agents», ed. M. Gordon, Academic Press, New York, 1974, vol. III, p. 175.
145. *R. I. Fryer*, J. Heterocyclic Chem., 1972, **9**, 747.
146. «The Benzodiazepines», ed. *S. Garattini, E. Mussini, and L. O. Randall*, Raven Press, New York, 1973.
147. *U. Golik*, Tetrahedron Letters, 1975, 1327.
148. *M. Takahashi, N. Suzuki, and Y. Igari*, Bull. Chem. Soc. (Japan), 1975, **48**, 2605 и цитированные там работы.
149. *I. Saito, A. Yazaki, and T. Matsuura*, Tetrahedron Letters, 1976, (а) p. 2459; (б) p. 4753.
150. *R. W. Leiby and N. D. Heindel*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 2736 и цитированные там работы.
151. *S. F. Gait, M. E. Peek, C. W. Rees, and R. C. Storr*, J. C. S. Perkin I, 1975, 19.
152. *G. Dolescall, G. Hornyak, B. Agai, G. Simig, I. Fetter, and K. Lempert*, Tetrahedron, 1976, **32**, 57.



# ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

**Аденин 154, 590**
**кислотность 590**
**получение 606 сл., 613**
**реакции 590, 607, 622 сл., 632**
**соли 590**
**спектры 590**
**структура 588**
**таутомерия 593**
**физ. свойства 590, 592**
*Аденин (производные)* 606, 610
аза- 640, 670
бензил- 625, 631
6-*N*-бензил-9-метил- 625
дезаза- 635, 649, 658
2,8-диметил 608
метил- 608
метокси- 629
*N*-оксиды- 613, 629, 630
3-этил- 631
Аденин-С-2-нуклеозид 604
S-Аденозилметионин 654
Аденозин 604, 606
3-дезаза- 648
3′-дезокси- 645
Адирубин 561, 562
АЕ-механизмы в ряду пиридинов 36 сл.
Азааитрацены 300
Азабензвален 59
**Азабензол см. Пиридин**
7-Азабензонорборнен 568
**1-Азабицикло[1.1.0]бутан 692, 693**
Азабициклогептанон 352
Азаиндолизины 24
Азаквадрициклаиы 709
**1-Азанафталин см. Хинолин**
**2-Азанафталин см. Изохинолин**
Азаноркарадиены 351, 698, 708 сл., 714
Азапризман 57
Азаптеридины 301, 510 611, 653
Азапурины 633, 634, 641 сл.
Азастильбены 59
Азатиоприн 588, 619
Азатропилий-ион 16
Азафенантрены 59
Азаферроцен 340
Азациклобутадиены см. Азеты
Азациклогептатриены см. Азепины
Азепины 698, 708 сл.
бензо- 696, 720 сл.
Азетины 693, 701 сл., 704 сл., 719
**бензо- 704 сл.**
**нафто- 706**
Азеты 703 сл.
бензо- 704 сл.
Азирины 25, 687 сл., 712, 732
бензо- 698, 710, 711
Азолиды 468 сл.
Азоцины 703
Аймалицин 560
Акридины 301, 329
получение 302, 318, 706
реакции 317, 318, 324
Акрифлавин 327
Акрихин 252
Аллантоин 430
Аллоксазины 313, 327
Аллоксаны 628, 633
Амитал 123
Анабазин 104
Анагирин 287
Ангустмицин С 588
Антипирин 465
Антиридиноны 303
Антрацены, аза- 300
Антримицин 731
Аплизиовилин 378, 380
Апоморфин 282
Апорфины 281
Апоцианины 251
Аспергилловая кислота 118
нео- 150
Аспидоспермины 564
Атебрин 252
Аустамид 558

**Бактериохлорофиллы 388, 390, 391**
**Барбитуровая кислота 119**
**получение 123, 126**
**реакции 141, 142, 318, 633**
**структура 594**
**таутомерия 154**
Бахротоксин 374
Бейера синтез 203
Бекмана перегруппировка 263
Бензазепины 696, 720 сл.
Бензазетины и бензазеты 704 сл.
Бензазирины 698, 710, 71
Бензвален, аза- 59
Бензимидазол 429, 432, 436 сл., 475
производные 444, 449, 457, 461, 466, 475, 730
Бензодиазепины 527, 573, 720, 723, 725 сл.
Бензонафтиридины 301 сл., 307, 312
Бензо[*j*]оксазепины 241
Бензо-3,1-оксазины 706

Бензо[*c*]пиридазиины см. Цинолины
Бензо[*d*]пиридазины см. Фталазиины
Бензо[*a*]пиридины см. Хинолизины
Бензо[*в*]пиридины см. Хинолины
Бензо[*c*]пиридины см. Изохинолины
Беизотриазепины 732
Бензо-1,2,3-триазины 307, 704, 706
**Беизо-1,2,3-триазолы 429**
**кислотиость 437, 438**
**получеиие 480 сл., 566**
**реакции 455, 456**
**структура 435**
**Бензо-1,2,4-триазолы 651**
**Беизотриазоцины 705**
**Бензофенантридины 284**
**Бензохинализиины 290, 293, 298**
**Бензохинолины 226**
**Бензоциннолины 312**
**Берберин 282**
Биланы и их производиые 371, 408 сл.
Биливердиины 377 сл., 401, 402
Билирубин 377 сл., 401
Бипиридилы 65, 66, 86, 645
Бисиндолы 500, 501
Биспирролилметаллоцены 340
Биспирролы 367
Бисхинолилы 248, 249
Бишлера-Напиральского синтез 257 сл.
Бишлера сиитез 550
Больца-Шимана реакция 159
Борше сиитез 162, 566
Бревианамиды 558
Бутанол-1, индолилпроизводные 508
Бухерера реакция 235

**Вазицин 160**
Вазоцидии 663
Валиум 181, 730
Ван деп Берга реакция 381
Вероиал 119
Верукарин Е 374
Видарабин 588
Виденхагена сиитез 645
Видмана-Штермера синтез 162
Вильсмейера-Хаака
реагеит 596
реакция 346
Винбластин 564
Виндолин 564, 565
Виндолиинн 563, 565
Виникадиформии 563, 564
Винкозид 560
Виозин 588, 660
Виомицин 672
Виоформ 249
Витамииы
$B_1$ 119
$B_6$ 8, 102, 104
Витамины
$B_{12}$ 332, 372, 413 сл., 424 сл.
Вудварда-Гофмана правило 425

**Габриэля сиитез 164**
**Гармалин 557**
**Гарман 557**
**Ганча сиитез 93, 360**
**Гаттермана реакция 233**
Гельсемии 563
Гем
**реакции 377, 402, 409 сл.**
**спектры 393**
структура 332, 390
Гематиновая кислота 380, 396
Гематопорфирин-IX 405
Геминхлорид 405
Гемоглобии 390, 401, 402, 438, 439
Гемопиррол 373
Геиезирин 556, 557
Гилберта-Джонсона реакция 155
Гипоксантин
кислотность 590
получение 596, 608, 609
реакции 623, 626, 627, 632
спектры 590
Гипоксантин (производные) 610, 617
аза- 649, 666, 669
Гиринимбин 555
Гистамины 430, 643, 644
Гистидин 469
**кислотность 439**
**реакции 643, 648**
структура 430
Глиоксалин см. Имидазол
Гловера-Джонса метод 293
Гмелина реакция 381
Гофмана реакция 231, 275
Грамин 513, 541 сл., 555, 659
Гребе-Ульмана реакция 566
Гуанин 590
кислотность 590, 591
получение 595, 609, 614
реакции 591, 623, 625, 632
спектры 590
структура 588
таутомерия 593
физ. свойства 590, 592
Гуанин (производиые) 631
аза- 650, 663
2-*N*-ацетил(бензил)- 632
дезаза- 635, 644
метил- 612, 625
*N*-оксиды 613
Гуаиозин, 8-аза- 668
Гуареша-Торпа синтез 93
Губена-Геша реакции 346



Дебиера-Миллера синтез 197, 201 сл.
Дезазапурины 633 сл.
Дезокситимидин 154
Диазабициклогексаны 695
Диазаноркарадиены 725, 728
Диазастильбены 59
Диазафенантрены 59
Диазепам 730, 731
Диазепины 62, 646, 725 сл.
бензо- 527, 573, 720, 723, 725 сл.
Диазетидины 707
Диазетины 707
Диазеты 707
Диазины
1,2- см. Пиридазины
1,3- см. Пиримидины
1,4- см. Пиразины
Диазиридины 699
Диазирины 698 сл.
Диазолы
1,2- см. Пиразолы
1,3- см. Имидазолы
Дибензазепины 720, 723—725
Дибензопирролы см. Карбазолы
Дииндолилметаны 511, 545
Дикарбоцианины 251
Дикват 86
Димрота перегруппировка 462, 629 сл.
Диоксиндол, производные 525
Дипиридамол 327
Дипиррилкетоны 370, 371
Дипиррилметаны и дипиррилметены 347, 363, 367 сл.

**ЕА-механизмы в ряду пиридинов 37 сл.**

**Желчи пигменты 332, 366, 377 сл., 401**

**Зандмейера реакция 86, 91, 233**
Зеатин 619

**Ибогамии 564**
**Изаи реакция 598**
**Изатии 206, 208, 537, 554**
*производные 163, 527, 533, 537, 554*
Изатиновая кислота 206
Изатогены 537, 538
Изатоевый ангидрид 598
Изоаллоксазины 319, 323
Изобеизофураны 70, 718
Изограмии 543
Изогуанин 590
производные 606, 622, 629
Изоиндолеиины 568 сл.
Изоиндолины 570
Изоиндолы 568 сл.
Изокарбостирилы см. Изохинолоны
Изоксазолы 100, 419, 690
Изоксантобилирубиновая кислота 378
нео- 378
Изоксантоптерины 312
Изомаханимбин 555
Изоникотиновая кислота см. Пиридинкарбоиовая-4 кислота
Изохинолин 220
кислотность 309
получение 197, 256
реакции 168, 267 сл., 280
спектры 212, 256, 264, 266
структура 211, 255, 264, 267
физ. свойства 264
Изохиполин (производные)
амино- 270, 280
1-ацетил- 271
бензил- 267, 271
1-бром- 276
4-бром- 268, 280
5-бром- 268
1-гидрокси- см. Изохинолон-2
3-гидрокси- см. Изохинолоп-3
4-гидрокси- 277, 279
5-гидрокси- 276 сл.
6-гидрокси- 277
7-гидрокси- 262, 277, 278
8-гидрокси- 277, 278
декагидро- 273
дигидро- 258, 260, 271, 274, 275
2,3-дигидро-2-метил- 231
3,4-дигидро-6-метил- 258
3,4-дигидро-8-метил- 258
1,3-диметил- 256
1-карбамоил- 271
катион 266 сл.
4-меркурпроизводное 268
1-метил-
получение 256, 263, 271
реакции 212, 272
3-метил- 266, 280, 281
4-метил- 212
нитро- 267, 280
4′-иитробензил- 267
5-нитро-1-(*м*-нитрофеиил)- 267
*N*-оксиды 220, 273, 277 сл.
соли 266, 267, 272
*тетрагидро- 260, 274, 275, 281*
1,2,3,4-тетрагидро-2,3-диметил- 275
фенил- 267, 275
3-формил- 281
хлор- 263, 277
циано- 293
1-этил- 271
Изохиполинкарбоксальдегид 272, 281
Изохинолинкарбоновые кислоты 272, 280, 281, 636

Изохинолинсульфоновые кислоты 268, 276
Изохинолон-1 262, 267, 270, 276 сл.
производные 262, 263
Изохинолон-3 262
Изоцианины 251
Изоцитозин 123
Имидазол 429
кислотность 437, 438
получение 473 сл.
реакции 444 сл., 603 сл.
спектры 455
структура 432
таутомерия 439, 440
физ. свойства 434 сл.
Имидазол (производные)
5-амино- 641
1-ацетил- 468—471
бензо- см. Бензимидазол
2-бром- 447
4-бром- 437, 440, 444
2-бром-1-метил- 457
5-бром-1-метил- 457
2-бром-1-метил-4-нитро- 457
5-бром-1-метил-4-нитро- 457
4-гидроксиметил- 473
2,4-дииод- 447
диметил- 437, 465
1-метил- 434, 436, 447, 448
4-метил- 434, 437, 439, 473
1-метил-4-нитро- 440, 441, 444
1-метил-5-нитро- 440, 441, 444
1-метил(пиперидинил)- 457
4-нитро- 437, 444, 449
соли 471 сл.
2,4,5-трибром- 447
2,4,5-триод- 447
триметил- 465
2,4,5-трифенил- 473
4-фенил- 437, 444
5-фенил-1-этил- 445
Имидазолдикарбоновая-4,5-кислота 436, 456
Имидазолилуксусная кислота 644
Имидазолкарбоновая-5 кислота, 4-амино- 590
Имидазо-1,8-нафтиридины 325
Имидазопиридины 634 сл., 643 сл.
Имидазопурины 628, 630
Имидазотриазины 641 сл., 653, 654
Имидазо-*сим*-триазолы 611
Индазолы 429, 431
кислотность 437
получение 477 сл.
реакции 450, 452, 458, 564, 711
Индиго 332, 523, 535
Индоксил 523, 535, 536, 554
Индол
кислотность 497, 498
получение 547 сл.
Индол
реакции 208, 346, 497 сл., 503, 508, 510, 527, 529
спектры 491 сл.
структура 489, 490
Индол (производные)
1-амино- 538, 539
2-амино- 539
3-амино- 540
2-аминометил 555
2-амино-1-метил- 539
анионы 518
2-ацетамидо- 539
ацетил- 517
1-ацетил-2,3-дигидро- 498
1-ацетил-2,3-дигидро-5,7-динитро-498
1-ацетил-2,3-диметил- 506
2-ацетил-3-метил- 545
1-бензолсульфоинл- 518, 521, 523
1-бензолсульфонил-5-метокси- 519
бром- 504
1-гидрокси- см. Индол, *N*-оксид
2-гидрокси- см. Оксиндол
3-гидрокси- см. Индоксил
4-гидркоси- 531, 532
5-гидрокси- 531, 532, 552
6-гидрокси- 531, 532
7-гидрокси- 531, 532
гидроксиметил- 544, 545
1-гидрокси-2-фенил- 533
диацетил- 517, 518
дибензил- 530
дигидро- 529 сл.
2,3-дигидрокси- см. Изатин
1,2-диметил- 510, 513
1,3-диметил- 510, 531
2,3-диметил- 503, 504, 510, 517, 523 сл., 546
3-диметилаллил- 509
2-диметилаллил-3-метил- 509
2-(диметиламинометил)- см. Изограмии
3-(диметиламинометил)- см. Грамин
2,3-дифенил- 528
2,3-диэтил- 524
2-изопропил- 546
2-изопропил-2-метил- 525
3-иод- 504, 519
катион 490, 497
1-метил- 498, 517, 518, 521
2-метил-
кислотность 497, 498
реакции 497, 499, 501 сл., 516 сл., 523, 527
спектры 496
3-метил-
кислотность 497, 498
комплексы 489
реакции 497, 501, 509, 513, 516 сл., 527, 531



Индол
4-метил- 510
3-метиламинометил- 555
2-метил(динитро)- 499, 510
1-метил-5-метокси- 519, 530
2-метил-3-нитро- 499
2-метил-3,4,6-тринитро- 500
2-метил-3-фенил- 546
1-метил-2-формил- 528
2-метил-3-этил- 525
метокси- 531, 533
нитро- 498
(4-нитробензилокси)-2-фенил- 519
3-нитрозо- 531
*N*-оксид 532 сл.
1-пиперидино- 539
3-пропил- 514
соли 518
тетрагидро- 530
1,2,3-триметил- 506, 518
трифторацетил- 517
*N*-тозил- 523
2-тозиламино- 539
тозилокси-2-фенил- 519
2-фенил- 510
2-формил- 518
3-формил- 516, 518, 521, 544
хлор- 504, 519
2-этокси- 535
Индоленины 497 сл.
Индолизины 24, 83, 577 сл.
аза- 24
Индолилкарбинолы 543—545
Индолил-3-уксусная кислота 541, 545, 546
Индолиндион-2,3 см. Изатин
Индолинон-2 см. Оксиндол
Индолинон-3 см. Индоксил
Индолины 529 сл.
Индолкарбоновая-2 кислота 545, 551
производные 533, 538, 545
Индольные алкалоиды 554 сл.
Иохимбин 560

Каликотомин 281
Карбазол 565 сл.
ацетил- 567
*N*-бензилтетрагидро- 521
3-бром- 567
*N*-винил- 565, 568
3-гидрокси-4-метокси- 555
3,6-диацетил- 567
1,4-диметил- 513
3,6-динитро- 567
3,6-дихлор- 567
соли 567
тетрагидропроизводные 543
получение 508, 514, 547, 566
Карбазол
реакции 521, 523
спектры 495
3-хлор- 567
Карболины 493, 557
*N*, *N'*-Карбонилдиимидазол 470, 471
Карбостирил см. Хинолон-2
Карбоцианины 251
Катарнин 560, 564, 565
Квадрициклаы, аза- 709
Кенигса синтез 198
Кинетины 619, 646
дезаза- 640, 648
Кинуренин 524
Клавины 557
Клеавамин 564
Кнорра
пиррол 356
синтез 198, 204, 356 сл.
Кобириновая кислота 424, 425
Кодеин 284
*сим*-Коллидин см. Пиридин, 2,4,6-триметил-
Комбе синтез 198, 204
Конрада-Лимпаха синтез 198, 204
Копропорфирины 389, 411
Коридальдин 284
Коринантеин 560
Коррины 332, 366, 371, 413 сл.
Коупа перегруппировка 713
Кофеидин 630
Кофеин 284
Кренке реакция 22
Криптаустолин 282
Криптопин 283
Ксантин
кислотность 590
получение 590, 608, 609, 614
реакции 616
спектры 590
Ксантин (производные) 609, 610, 623 сл., 660
дезаза- 663, 664, 667, 669, 671
*N*-оксиды 613, 614, 629
Ксантобилирубиновая кислота 378
нео- 378
Ксаитоптерины 318, 326, 327
Кураре алкалоиды 565

Ладенбурга реакция 54
Лауданосолин 282
Лейкоптерин 327
Лепидин см. Хинолин, 4-метил-
Либриум 181, 730, 731
Лизергиновая кислота 557
Лоссена реакция 603
Лофин 373
ЛСД-25 558
Лупины 286 сл.

Лутидины см. Пиридин, диметил-
Люмазины
получение 602, 654
реакции 316, 318, 322
спектры 312
Люминал 123
Люминол 164

Маделунга синтез 550, 551
МакФейдина-Стивенса перегруппировка 246
Малеиновой кислоты гидразид 118, 154 сл., 163
нуклеозиды 155
Манниха синтез 513 сл.
Маханимбин 555
Мейзенгеймера комплексы 42
Мелакрин 327
Меламин 189, 193
Мельдраума кислота 552
Метаквалон 161, 658
Метакрин 252
Метан, ди(хинолил-2)- 248
Метотрексат 327
Метразол 430
Миоглобин 390
Михаэля реакция 92, 199 сл.
Морфантридины 724
Морфин 284
Мочевая кислота 588, 590, 624, 627
производные 624, 627, 632, 633
Мурайянин 555

Налидиксовая кислота 307, 327, 328
Нафтазетины 706
1,5-Нафтиридины 309, 314
1,6-Нафтиридины 306, 307, 314, 324
1,7-Нафтиридины 306, 309, 313, 315, 324
1,8-Нафтиридины 300, 328
кислотность 309
получение 303, 307, 315
реакции 313, 315, 322
соли 318
спектры 309
структура 311
таутомерия 325
фотореакции 324
2,6-Нафтиридины 706
Нафтиридины, бензо- 301 сл., 307, 312
Нафтотриазины 706
Небера реакция 688 сл.
Нембутал 123
Неницеску реакция 548, 656
Неоаспергилловая кислота 150
Неоксантобилирубиновая кислота 378
Неоэхиинулин 558 сл.

Никотин 104
Никотинамидадениндинуклеотид 64 104, 588, 627
Никотиновая кислота см. Пиридин карбоновая-3 кислота
Нименовского реакция 164
Норкарадиены, аза- 351, 698, 708 сл., 714, 725, 728, 732

Озорин 15
Озотриазолы 433, 481
Оксадиазепины 705
Оксадиазолопурины 628
Оксадиазолы 463, 464
Оксазепины, бензо- 241
Оксазинопурины 628
Оксазины, бензо- 706
Оксазирины 241, 712
Оксазолопиримидины 610
Оксазолопурины 628
Оксазолы 102, 361, 690
Оксалуровая кислота 595
Оксепины 715
Оксин см. Хинолин, 8-гидрокси-
Оксиндолы 505 сл., 527, 534 сл., 539, 553
Орисул 430
Ороидин 374
Yt-Основание 588, 628

Пааля-Кнорра синтез 360
Павин 281
Пальматин, тетрагидро- 282
Папаверин 281
Парабановая кислота 595, 628, 633
Паракват 86
Патоцидин 663
Паули проба 448
Пелицарри реакция 484
Пентахин 252
Перлолирин 557
Пиколиновая кислота см. Пиридинкарбоновая-2 кислота
Пиколины см. Пиридин, метил-
Пикте-Гамса синтез 257 сл.
Пикте-Шпенглера синтез 257, 260
Пилокарпин 430
Пилоти синтез 361
Пинацианол 250, 252
Пиолютеорин 374
Пиперазины 143, 157
Пиперидины 63 сл.
Пиразин
получение 127
реакции 132, 143, 145
физ. свойства 119
Пиразин (производные)
2-азидо- 132

Пиразин (производные)
2-амино- 132, 159, 160
2-амино-3-метокси- 158
2-амино-3-метокси-5,6-дихлор- 158
2-амино-3-метоксикарбонил- 131
2-амино-3-метоксикарбонил-5-хлор- 132
2-амино-3-хлор- 133
2-амино-3-циано-, *N*-оксид 306
2-ацетил- 137
2-ацетокси- 150
2-ацетоксиметил- 150
2-ацетонил- 137
6-ацетонил-2-фенил- 137
3-бензил-2,5-дигидрокси-6-метил-156
2-бром- 158
гексагидро- 143, 157
2-гидрокси- 158
*N*-оксид 148
6-гидрокси-2-хлор- 154
дегидро- 151
2,6-дибром- 158
дигидро- 128 сл., 142
2,5-дигидрокси- 155, 156
5,6-дигидро-2,3,5-триметил- 128
2,6-диметил- 135
3,6-диметил-2-хлор- 135, 145
*N*-оксиды 145, 146
2,3-дихлор- 133
2,6-ди(хлорметил)- 135
2-метил- 130, 135, 143
*N*-оксиды 143, 150
3-метил-2-хлор- 130, 148
*N*-оксид 148
*N*-оксид 143, 145 сл.
стирил-, ди-*N*-оксид 150
тетрагидро- 142
3,4,5,6-тетрагидро-3,3-диметил-2-фенил- 142
тетрафтор- 158
2,3,5-триметил- 128
2-хлор- 132, 148, 157
*N*-оксид 148
2-хлорметил- 135
2-циано- 137
Пиразиндикарбоновая-2,3 кислота 151, 170
Пиразиндион-3,6, производное 157
Пиразинкарбоновая кислота 116
Пиразинон 118, 160
Пиразино[2,3-*в*]пиразины 311
Пиразино[1,2-*а*]-*сим*-триазины 323
Пиразино[2,3-*в*]хиноксалины 318
Пиразино[2,3-*в*]хинолины 305
Пиразол 429
кислотность 437
реакции 449, 451, 462
спектры 455
структура 431, 432
физ. свойства 434 сл.

Пиразол (производные)
1-ацетил- 468
1-бензил-3,5-диметил- 472
дигидро- 430
1,3-диметил- 441, 442, 451
1,5-диметил- 441, 451
3,5-диметил- 436
3,5-диметил-1-циано- 462
4-иод- 452
1-метил- 434—436, 461
3-метил- 441
3-метил-1-нитро- 450
3-метил-5-нитро- 450
5-метил-1-нитро- 450
5-метил-1-фенил- 453
1-нитро- 450
4-нитро- 449, 452
соли 471 сл.
1,3,5-триметил- 462
3-фенил- 441
хлор- 447
Пиразолин 430
Пиразолкарбоновая-5 кислота, 3-фенил- 441
Пиразолон-5 441
1,3-диметил- 442
Пиридазин
получение 119
реакции 102, 131, 134, 136, 143
физ. свойства 119
Пиридазин (производные)
3-амино- 159
4-амино-3,6-диметокси- 131
4-амино-3,6-диметокси-5-нитро- 131
3-амино-6-хлор- 159
бутил- 136
3-бутил-2,3-дигидро- 136
гексагидро- 139
3-гидрокси, *N*-оксид 147
3-гидрокси-4,5-дихлор- 157
дегидро- 151
3,6-диамино- 159
3,6-дибром- 159
дигидро- 120, 121, 136 сл., 195
3,6-дигидрокси- 152
3,4-диметил- 144
*N*-оксид 144
3,4-диметил-6-метокси- 144
*N*-оксид 144
ди-*N*-оксид 145
3,6-дифенил- 138
3,4-дихлор- 159
3,6-дихлор- 133, 157
*N*-оксид 148
3-метил- 143
*N*-оксид 143, 147
4-метил- 135, 143
*N*-оксид 143
1-метил-3,6-диоксо-2-фенил-4-хлор- 151

Пиридазин (производные)
4-метил-3,6-дихлор- 133
3-метил-5-нитро-, *N*-оксид 147
5-метил-3-хлор- 145
4-метокси-3,6-дихлор- 133
4-нитро- 147
*N*-оксид 147, 149
*N*-оксиды 143, 145 сл., 150
перфтор- 158
тетрагидро- 120, 138, 136
3,4,6-трихлор- 133
4-фенил- 134, 136
хлор- 132, 159, 171
*N*-оксиды 148
3-хлор-6-этокси-, *N*-оксид 148
6-хлор-3-этокси-, *N*-оксид 148
Пиридазиндикарбоновые кислоты 170
Пиридазинон-3, 6-хлор- 133
Пиридазинопиридазины 308, 328
Пиридазино[4,5-*в*]хиноксалины 305
Пиридазино[4,5-*в*]хинолины 305
Пиридил-4-гидразинкарбоновая кислота, производное 646
Пиридилкарбены 75 сл.
Пиридилкетоны 90
Пиридил-2-лейцин, 3-нитро- 638
Пиридилметиллитий 83
Пиридин
кислотность 17, 437
получение 15, 91, 96
реакции 17, 28 сл., 39, 41, 53 сл., 62 сл., 73 сл., 209, 614
соли 17 сл.
спектры 16, 212
структура 15
фотореакции 57 сл.
Пиридин (производные)
азидо- 88
*N*-оксид 88
3-азидо-2-диметиламино- 638
3-азидо-4-диметиламино- 646
азо- 88
2-амино-
получение 39, 52, 726
реакции 33, 34, 61
таутомерия 80, 241
2-амино-, *N*-оксид 80
3-амино-
получение 67
реакции 33, 34, 51, 80, 86
4-амино-
получение 52, 67
реакции 33, 34, 51
таутомерия 80, 241
4-амино-, *N*-оксид 80
2-амино-5-гидрокси- 35
2-амино-6-гидрокси- 35
3-амино-2-изопропиламино- 638
3-амино-2-метиламно- 638
3-ацетокси- 81



Пиридин (производные)
2-ацетоксиметил- 90
1-бром, производные 18
2-бром- 48
3-бром-
получение 32, 33
реакции 30, 48, 67
3-бром, *N*-оксид 48, 71
3-бром-5-нитро- 30
2-бром-4-этокси-, *N*-оксид 71
2-бутадиенил- 288
гексагидро- 63 сл.
2-гидразино- 39
гидразо- 88
1-гидрокси- см. Пиридн, *N*-оксид
2-гидрокси- 30, 33 сл., 51, 52, 79, 81
*N*-оксид 31, 33, 79, 81
3-гидрокси- 30, 33 сл., 79, 81
*N*-оксид 31, 33
4-гидрокси- 30, 33 сл., 51, 52, 79, 329
*N*-оксид 31, 33, 79, 81
гидроксиамино- 88
4-гидрокси-3-нитро-, *N*-оксид 31
дегидро- 37, 66 сл.
*N*-оксиды 71
2,3-диамино- 634, 636, 638
3,4-диамино- 645
*N*-оксид 645
2,6-диамино- 35
*N*-оксид 546
2,6-диамино-3-тиоцианато- 35
2,3-диамино-5-хлор- 634
2,3-диацетил- 229
3,5-дибром-, *N*-оксид 32
2,6-ди-*трет*-бутил- 34
дигидро- 42, 63 сл., 93
2,4-дигидрокси- 30, 33
2,5-дигидрокси- 35
2,6-дигидрокси- 30
дигидрокси-3-нитро- 30
2,4-диметил- 29, 96
2,6-диметил- 29
*N*-оксид 71
2-диметиламино- 81
3-диметиламино- 90
*N*-оксид 31
4-диметиламино- 18
2,5-диметил-6-хлор- 350
2,6-диметил-5-хлор- 350
3,5-динитро- 42
3,6-динитро-2-нитрозо- 35
дихлор- 17, 30
2,6-дихлор-3-нитро- 30
3,5-дициано- 41, 63
дьюаровский 57
имиды 21 сл., 60 сл.
имины 23 сл., 60 сл.
3-иод- 32

Пиридин (производные)
2-меркапто- 49, 52, 79
*N*-оксид 79
3-меркапто- 80
4-меркапто- 52, 79, 81
*N*-оксид 79
1-метил-, соли 59
2-метил-
получение 54, 93
реакции 29, 34, 55, 83, 84, 90, 726
2-метил-, *N*-оксид 83, 84, 87
3-метил- 34, 54, 55
4-метил-
получение 54, 93
реакции 34, 55, 83
4-метил-, *N*-оксид 83, 84, 87
2-метил-5-этил- 93
4-метил-3-этил- 93
метокси- 55
*нитроамино*- 30
1-нитро- 29, 31
2-нитро- 49, 50
*N*-оксид 50
3-нитро- 29
4-нитро- 49, 50
*N*-оксид 50
нитрозо- 88
*N*-оксид 18 сл., 31 сл., 44 сл., 60 сл.
пентабром- 67
пентафтор-47
пентахлор- 17, 47, 67
соли 16 сл.
тетрагидро- 63, 65
2,3,4-триамино- 635, 646
2,4,6-триметил- 17, 29
2,4,6-триметокси-, *N*-оксид 31
2,4,6-триметокси-3-нитро-, *N*-оксид 31
фенил- 40, 55, 86
*N*-оксиды 86
2-фтор- 49, 51
3-фтор- 47
*N*-оксид 48
4-фтор- 51
2-фурил- 86
2-хлор
кислотность 17
получение 50
реакции 36, 48, 132
2-хлор-, *N*-оксид 36
3-хлор- 17, 32, 36
*N*-оксид 36, 48
4-хлор- 17, 36, 50
*N*-оксид 36
*хлорметил*- 87
2-циано- 53, 55, 726
3-циано- 48, 55
4-циано- 53, 55
циано-3-цианометил- 306

Пиридиндиазония производные 50 сл., 86
Пиридиндикарбальдегид-2,3 229
Пиридиндикарбоновая-2,3 кислота 228
4-метил- 228
Пиридиндикарбоновая-3,4 кислота 272
Пиридиндикарбоновая-3,5 кислота 63
Пиридиния производные 21 сл., 60 сл.
Пиридинкарбальдегиды 90, 229, 320
Пиридинкарбоновая-2 кислота 15, 26, 91
Пиридинкарбоновая-3 кислота 15, 91, 304
Пиридинкарбоновая-4 кислота 91
Пиридинсульфоновые кислоты 34, 53
Пиридинтион-2 49, 52, 79
*N*-оксид 79
Пиридинтион-3 80
Пиридинтион-4 52, 79, 81
*N*-оксид 79
Пиридодиазепины 646
Пиридоколины см. Хинолизины
Пиридоксаль 89, 643, 648
Пиридоксаль-5-фосфат 90
Пиридоксамин 89
Пиридоксол 89
Пиридон-2 30, 33 сл., 51, 52, 79, 81
*N*-оксид 31, 33, 79, 81
Пиридон-4 30, 33 сл., 51, 52, 79, 329
*N*-оксид 31, 33, 79, 81
Пиридо-1,3-оксазины 304
Пиридопиразины 309, 311
Пиридопиридазины 313, 322
Пиридо[1,2-*а*]пиримидины 303
Пиридо[2,3-*d*]пиримидины 300, 301, 328
получение 302 сл.
реакции 315, 320, 321
спектры 310
Пиридо[3,2-*d*]пиримидины 310, 312, 318, 329
Пиридо[3,4-*d*]пиримидины 317, 318, 321, 328
Пиридо[4,3-*d*]пиримидины 304, 320, 328
Пиридо[2,3-*е*]тетразоло[5,1-*с*]-*асим*-триазины 326
Пиридо[2,3-*е*]-*асим*-триазины 326
Пиридо[4,3-*е*]-*асим*-триазины 303, 307
Пиридо[5,4-*е*]-*асим*-триазины 303 305, 307, 318
Пиридо-*виц*-триазины 329
Пиридо-*сим*-триазины 307, 316
Пиридохинолины 302
*Пирилия соли* 100
Пиримидин
получение 121 сл.
реакции 143, 131 сл., 595 сл., 608
физ. свойства 119

Пиримидин (производные)
4-азидо- 464
4-амино- 125
5-амино- 151
6-амино- 151, 656
4-амино-2-гидрокси- см. Цитозин
2-амино-4,6-дигидрокси- 124, 158
2-амино-4,6-диметил- 121
2-амино-4-метил- 132
4-амино-2-метил-5-циано- 124
6-амино-4-метокси- 151
2-амино-4,5,6-трихлор- 158
6-амино-4-фенил- 151
4-амино-5-формиламино- 596
6-анилино- 656
2-ацетокси- 150
4-ацетокси-6-метил- 150
2-бензилиден-5-метил- 135
4-бензилокси-6-метил-, *N*-оксид 14
4,6-бис(метиламино)-5-формамидо- 597
5-бром- 131, 137
5-бром-4-метокси- 151
5-бром-4-фенил- 151
гексагидро- 141
2-гидрокси- 153, 155, 158
5-гидрокси- 152—154
2-гидрокси-4,6-диметил- 121
2-гидрокси-5-нитро- 122
2-гидрокси-5-фенил- 122
дегидро- 151
диамино- 131
4,5-диамино-6-метил- 663
4,5-диамино(оксо)- 601
дигидро- 125, 139 сл., 151
2,5-дигидро-4,6-диоксо-2-феиил-5,5-диэтил- 140
2,4-дигидрокси- см. Урацил
4,6-дигидрокси- 131, 156
2,4-дигидрокси-6-метил- 131
2,4-дигидрокси-6-метил-5-нитро- 131
1,2-дигидро-1-метил-2-оксо-4-фенил- 141
3,4-дигидро-4-фенил- 136
3,5-диметил- 135
4,6-диметил- 121
1-*N*-оксид 150
4,6-диметил-2-меркапто- 121
2,6-диметил-3-этил- 135
диоксиды 145
2,4-дихлор- 157
5-литий- 137
4-метил- 132, 137, 144
*N*-оксиды 144
4-метил-2-фенил- 137
4-метил-6-фенил- 137
2-метил-5-хлор- 151
4-метокси-, 1-*N*-оксид 150
4-метокси-2-циано- 150

Пиримидин (производные)
*N*-оксиды 143, 145 сл., 150, 151
тетрагидро- 141
1,4,5,6-тетрагидро-2-гидрокси-1-метил-4-фенил- 141
2,4,6-тригидрокси- см. Барбитуровая кислота
2,4,6-триметил- 135
4-фенил- 125, 136
хлор- 132, 157
2-циано- 150
Пиримидиндикарбоновая-4,5 кислота 170
Пиримидинон-2 153, 155, 158
Пиримидин-5-уксусная кислота, производные 655 сл.
Пиримидо[4,5-*c*]изохинолины 302
Пиримидо[5,4-*c*]оксадиазины 611
Пиримидо[4,5-*в*]-1,8-*нафтиридины* 303
Пиримидо[4,5-*d*]пиридазины 305, 313, 328
Пиримидо[1,2-*a*]пиримидины 312
Пиримидо[4,5-*d*]пиримидины 322, 329, 632
Пиримидо[5,4-*d*]пиримидины 313, 328
Пиримидоптеридины 302
Пиримидопурины 628
Пиримидо[4,5-*e*]-*асим*-триазины 307, 312
Пиримидо[5,4-*e*]-*асим*-триазины 305, 327, 328
реакции 318, 321, 322
спектры 312
структура 311
Пиримидо[5,4-*e*]-*виц*-триазины 328
Пиримидохинолины 302, 315, 318
Пирогуанозол 649
Пираны 100
Пирроколин см. Индолизин
Пирроколиновые алкалоиды 282
Пиррол
кислотиость 339, 437
комплексы 335
получение 332
реакции 334, 340 сл., 353 сл., 404 405, 434, 572 сл.
спектры 335
структура 322 сл., 490
физ. свойства 333 сл.
Пиррол (производные)
2-амино-5-бром-3,4-дициано- 657
4-амиио-2-тиоксо-3,5-дициано- 657
2-амино-*N*-этоксикарбонил- 351
ацетил- 345, 373, 468
3-ацетил-2,5-диметил- 358
*N*-беизил- 351
2,5-бис(гидроксиметил)- 347
гидрокси- 364 сл.
*N*-гидрокси-2-циано- 76, 77

Пиррол (производные)
3,5-диацетил- 345
дигидро- см. *Пирролины*
димер 342
2,5-диметил- 350, 352
динитро- 339
2,3-дифенил- 696
2,3-диформил- 573
3,4-диэтил- 405
металлпроизводные 339, 340
2-метил- 342
3-метил- 354
*N*-метил- 71, 342, 351 сл.
2-метил-3-нитро- 342, 354
2-метил-5-нитро- 342
интро- 339, 342
пентафенил- 352
рирролинил- 352
тетрагидро- см. Пирролидин
тетраиод- 343
тетрамеры 347, 371
тетрафенил- 352, 355
тримеры 342, 371
1,2,4-триметоксикарбонил- 351
2-трифторметил- 345
2-трихлорметил- 345
2-формил- 346, 350
Пирролальдегиды 342, 347, 354
Пирроленины 333
Пирролидин 342, 353, 354
*Пирролиноны* 364 сл.
Пирролины 343, 354, 352, 354
Пирролкарбоновая-2 кислота, производные 374, 375
получение 345, 348, 357, 363
реакции 344, 345, 364, 369
Пирролкарбоиовая-3 кислота 360
Пиррол-красный 342
Пирролинтрин 374
Пирролоиндолы 506
Пирролопиридазины 308
Пирролопиридиины 324
Пирролопиримидины 654 сл.
Пирролопурины 628
Пирролсульфоиовая-2 кислота 343
Пиррол-черный 354
Плазмохин 252, 253
Плаише перегруппировка 507
Померанца-Фрича *сиитез* 257, 258, 261
Порфины 347, 371, 380, 388 сл.
Порфириногены 347, 388
Порфирииы 332, 338, 348, 366, 388 сл.
Порфобилиноген 332, 372 373, 403
Призман, аза- 57
Продигиозины 348, 366, 375 сл.
«Пропентдиопенты» 381
*Протоберберин* 282
Протопины 283

Профлавин 327
Псевдоцианины 251
Псилоцибин 556
Птеридииы
кислотность 309, 310
получение 133, 305, 306, 598, 631
реакции 318 сл.
спектры 310, 312
структура 311, 313
Птеридины, аза- 301, 510, 611, 653
Пульхерриминовая кислота 150
Пурин
кислотность 590
получение 595 сл., 609
реакции 615 сл.
спектры 590
структура 588
физ. свойства 592
Пурин (производные)
аза- 633, 634, 641 сл.
6-амино- см. Аденин
2-амино-6-оксо- см. Гуанин
2-амино-6-хлор- 618
*N*-бензил- 619
6-гидроксиамино- 630
дезаза- 633 сл.
диметил- 624
2,6-диоксо- см. Ксантин
6,8-дитиоксо- 610
6-меркапто- 619
6-метил- 624
8-метил- 599, 611
9-метил- 624, 625
2-метиламино-4-оксо- 625
7-метил-6-метиламиио- 608
9-метил-6-метиламино- 608
1-метил-8-метилтио- 607
9-метилсульфопроизводиые 628
*N*-оксиды 613 сл.
тиоксо- 596, 623, 628
8-фенил- 599
6-фтор- 622
Пуромицин 588, 619, 620, 642
Пфитциигера синтез 198, 205, 206
Пшорра реакция 58

Раймера-Тимаиа реакция 235 сл.
Рацемицин 643
Резерпин 560
Рейссерта
реакция 180, 216, 551
*соединеиия* 216
Рибоиуклеозид Q 654
Рибофлавин 301, 322, 327, 595
Рихтера реакция 162
Рицинин 104
Роземунда *реакция* 404
Розеофлавин 313

Сакситоксин 588
Сангивамицин 660—662
Секодин, производное 543
Секологанин 560
Секонал 123
Серотонин 494, 532
Скраупа синтез 197 сл.
Слизевая кислота 332, 361
Соммле перегруппировка 570
Сорета полоса 392, 393
Спарсомицин см. Туберцидин
Спинацеамины 643, 644
Спинацин 643
Стеркобилиноген 377
Стеркобилины 377, 380
Стивенса перегруппировка 570
Стильбены, аза- 59
Стрептотрицины 643, 648
Стриктозидин 560
Стрихнин 560
Сукцинимид 332
  *N*-метил- 354
Супервирин 287

Таберзонин 560
Такрин 327
Темпозил-производные 649
Теобромин 588, 623, 626
Теофиллин
  получение 601—603
  реакции 623, 626, 627, 659, 660
  структура 588
Теофиллин (производные)
  аза- 668
  дезаза- 659
Тетраазапорфирины 426
Тетразины
  1,2,3,4- 194
  1,2,3,5- 194
  1,2,4,5- 194—196, 484, 570, 732
Тетразол 429, 430
  кислотность 437, 438
  получение 485 сл.
  реакции 436, 437, 456
  структура 433
  таутомерия 433
Тетразол (производные)
  5-амино- 443, 456, 464, 487
  5-амино-1-циано- 464
  2-ацетил- 468
  5-бром-1-метил- 460
  5-бром-2-метил- 460
  1,3-диметил- 460
  1,4-диэтил- 460
  1-метил- 437, 438, 455
  2-метил- 437, 438
  5-(*м*-нитрофенил)- 456
Тетрозол (производные)
  пентаметил- 430
  1-фенил- 456
  2-фенил- 456
  5-фенил- 456, 467, 486
  2-фенил-5-циано- 437
  этил- 435, 436, 443
Тетразолопиразины 133
Тетразолопиридины 85
Тетразолопиримидины 610
Тетразолопурины 628
Тетразолохинолины 487
Тетродотоксин 160
Тиадиазолопиримидины 669
Тиадиазолы 462, 484
Тиазинопурины 628
Тиазолопиридины 35
Тиазолопиримидины 600, 610
Тиазолопурины 628
Тиазолоцианины 251
Тиазолы 361
Тиамин см. Витамин $B_1$
Тиацианины 251
Тимин 118, 122 сл., 154, 594
Тиофены 334, 346, 352, 362
  оксиды 542
Тирозин 614
Тойокомицин 654, 657, 660 сл.
Токсофлавин 653
Траубе синтез 593
Триазаноркарадиены 732
Триазепинопурины 628
Триазепины 732
Триазинопурины 628
Триазины
  1,2,3- 185, 186
    бензо- 307, 704, 706
  1,2,4- 183 сл., 303, 305, 714, 732
  1,3,5- 185, 189, 190, 191
Триазолопиридины 76, 671
Триазолопиримидины 663 сл.
Триазолопурины 628
Триазолотриазины 649 сл.
*виц*-Триазолы см. 1,2,3-Триазолы
*сим*-Триазолы см. 1,2,4-Триазолы
*цис*-Триазолы см. 1,2,3-Триазолы
1,2,3-Триазолы 429, 430
  бензо- см. Бензо-1,2,3-триазолы
  кислотность 437
  получение 480 сл., 665 сл.
  реакции 453 сл., 462, 466
  спектры 455
  структура 433
  таутомерия 442
  физ. свойства 434, 436
1,2,4-Триазолы 429, 430
  бензо- 651
  кислотность 437
  получение 483 сл., 649 сл.
  реакции 453 сл., 460, 466, 649 сл.



1,2,4-Триазолы
  спектры 455
  структура 433
  таутомерия 443
  физ. свойства 434, 436
Триазоцины, бензо- 705
Триакантин 624
Триамтерен 327
Тригонеллин 104
Трикарбоцианины 251
Трипиррилметаны 369
Триптамин 514
  производные 505, 517, 542, 544
Триптаминовые алкалоиды 556 сл.
Триптофан 332, 494, 524, 541, 614
  производные 506, 510, 515, 517
Триптофановые алкалоиды 556 сл.
Туберцидин 654, 655, 660 сл.

Ульмана реакция 367
Урацил 118, 122, 154, 594
  производные
    получение 126, 131, 139
    реакции 599, 656, 664 сл., 674
Уридин 127, 154, 155
  производные 140
Уробилиногены 377
Уробилины 377, 380
Уропорфириногены 403, 415
Уропорфирины 389, 391, 405

Файста-Бенари метод 360, 366
Файста метод 360
Факторы А, Н, 413
Фебрифугин 160
Фенантрены, аза- 59
Фенантридины 216, 301, 302, 308, 327
  бензо- 284
Фенантролины 645
Фервенулин 327, 611, 653
  оксид 306
Феррацен, аза- 340
Фестуклавин 557
Физостигмин 556, 557
Фикоцианин 377
Фикоцианобилин 377
Фикоэритробилин 377
Филлогемин-XV 413
Фишера синтез 547
Флавины 323
Флорины 398, 411, 412
Флуорены 615
Фолевая кислота 316, 327, 329
Формазаны 191, 430
Фотохром 377
Фридлендера синтез 196, 198, 205, 206
Фталазины 160, 163, 169 сл., 176, 177
Фталгидразид 163
  5-амино- 164
Фталоцианины 426, 427, 576
Фуразаны 609, 610
Фуран 69, 70, 334, 352
  производные 100, 362
Фурфурол, 5-нитро- 636

Хелидонин 284
Хиназолины 160, 164 сл., 177, 179, 310
  аза- 638
Хинакрин 252
Хинальдин 252
Хинальдиновая кислота см. Хинолинкарбоновая-2-кислота
Хинин 197, 252
Хиноксалинопиридазины 312
Хиноксалины 160, 161, 166 сл., 170, 179
Хинолизидины 286, 292, 293
Хинолизины 212, 284, 286 сл., 294 сл.
  бензо- 290, 293, 298
Хинолилкетоны 247
Хинолин
  кислотность 215, 220, 309
  получение 197 сл., 205
  реакции 220 сл., 232 сл., 244
  спектры 196, 211 сл., 238, 310
  структура 196, 209 сл., 217, 218
  физ. свойства 209, 210
Хинолин (производные)
  2-амино-
    кислотность 241
    получение 205, 223, 241, 242
    реакции 232, 243, 302
    таутомерия 241
  3-амино- 241, 242
  4-амино- 229, 241—243
  5-амино- 241, 242
  6-амино- 241, 243
  7-амино- 241, 242
  8-амино- 241
  аминофенил- 249
  ацетил- 225
  бензо- 226
  2-бром- 221, 233
  3-бром- 221, 222, 233, 244
    *N*-оксид 240
  5-бром- 201, 221, 233
  6-бром-, *N*-оксид 240
  7-бром- 201
  8-бром- 221, 233
  2-винил- 247
  2-гидрокси- см. Хинолон-2
  3-гидрокси- 234, 235
  4-гидрокси- см. Хинолон-4
  5-гидрокси- 235
  6-гидрокси- 235
  7-гидрокси- 235
  8-гидрокси- 211, 235, 236

Хинолин (производные)
8-гидрокси-7-иод-5-хлор- 249
2-(2-гидроксиэтил)- 247
декагидро- 229, 230
2,4-диацетил- 225
дигидро- 199, 229, 230
2,3-диметил- 229
диметиламино- 201
динитро- 218, 219
2,4-диэтил- 204
4-изоцианато- 308
иод- 201, 221
карбамоил- 225
катион 211, 218
литий- 244
меркурпроизводные 222
*N*-метил-, соли 215
2-метил-
получение 199, 200, 215, 225
реакции 212, 226, 244, 248, 250
3-метил- 203, 215, 225, 244
4-метил-
получение 199, 200, 215, 223, 225
реакции 212, 226, 228, 244
5-метил- 209, 219, 225
6-метил- 209, 215, 225
7-метил- 209, 215, 217, 225
8-метил- 209, 215, 225
7-метил-8-нитро- 219
1-метил-2-фенил- 219
2-метил-4-хлор- 214
4-метил-2-хлор- 214
метокси- 197, 201, 240
2-нитро- 232
3-нитро- 219, 232
*N*-оксид 240
4-нитро- 232
*N*-оксид 240
5-нитро- 200, 201, 218, 219, 232
*N*-оксид 240
6-нитро- 218, 219, 232
7-нитро- 201, 218, 219, 232
8-нитро- 218, 219, 232
*N*-оксид 240
(нитрофенил)- 220
*N*-оксид 220, 229, 238 сл., 594
октагидро- 229
стирил- 226, 244, 249, 251
1,2,3,4-тетрагидро- 229—231
1,2,3,4-тетрагидро-6-нитрозо- 231
2-трибромметил- 244
2,3,4-триметил- 231
трифторметил- 201
2-трихлорметил- 244
2-фенил- 219, 220, 225, 241
4-фенил- 220, 225
5-фенил- 225
6-фенил- 225
7-фенил- 225
8-фенил- 226

Хинолин (производные)
4-формил- 228
фтор- 201
2-хлор- 204, 233, 248, 277
*N*-оксид 233
3-хлор- 222, 233
4-хлор- 204, 233, 242, 277
*N*-оксид 233
5-хлор- 201, 221
7-хлор- 201
8-хлор- 221
циано- 216, 243 сл., 293
*N*-оксид 241
этил- 201, 203, 244
этокси- 201
Хиолинкарбоксальдегиды 246—249
Хинолинкарбоиовая-2 кислота 243, 244, 245
Хинолинкарбоновая-3 кислота 243, 244
Хинолинкарбоновая-4 кислота 206, 216, 243, 244
Хинолнккарбоновая-5 кислота 243, 245
Хинолинкарбоновая-6 кислота 243, 245
Хинолинкарбоиовая-7 кислота 243, 245
Хинолинкарбоновая-8 кислота 243
Хинолиновая кислота см. Пиридин-дикарбоновая-2,3 кислота
Хинолиновый желтый 247
Хинолинсульфоновые кислоты 221, 232, 233, 235
Хинолон-2
получение 204, 215, 224, 233, 235, 240, 243
реакции 237, 238
спектры 238
таутомерия 234
Хинолен-2 (производные) 208, 209, 237
Хинолон-4 204, 233 сл., 324
Хинолонкарбоновые кислоты 235, 245
Хинофталон 252
Хлорантин зеленый прочный 192
Хлордиазепоксид 730, 731
Хлорины 388 сл., 412
Хлорпромазин 595
Хлорофиллы 332, 372, 388 сл., 406
Хлорохин 660

Цианиновые красители 226, 250—252
Цианины 250, 251
Цианокобаламин см. Витамин $B_{12}$
Цианурбромид 143
Циануровая кислота 189 сл.
тио- 193
Циануртриазид 193
Цианурфторид 191

Цианурхлорид 189 сл.
Цинхолины 160 сл., 168, 170 сл., бензо- 312
Цинхомероновая кислота см. Пиридиндикарбоновая-3,4 кислота
Цинхонин 197, 252
Цинхониновая кислота см. Хинолинкарбоновая-4 кислота
Цитидин 154, 155
Цитизин 287
Цитозин 118, 124, 593, 594
Цитокинины 589, 671
Цитромицин 543

Чапмена реакция 172
Чичибабина реакция 39, 222

Шимана реакция 622
Шмидта реакция 486
Штреккера реакция 626

Эводиамин 160, 557
Эйнхорна-Бруннера реакция 484
Эйша метод 314
Элаеокарпидин 557
Эльбса реакция 35
Эмде реакция 231, 275
Эметин 284
Эммерта реакция 89
Эпикакуана группа 284
Эпилупинин 287, 288
Эргот-алкалоиды 557
Эритаденин 588, 624
аналоги 596, 624, 627, 637
Эрлиха реакция 347, 512, 474
Этидиум 327
Этиокобаламин 413
Этионин 558
Этиопорфирины 389, 392, 403
Эхиномицин 161
Эхинулин, нео- 558—560
Эшенмозера метод 415, 421, 425

Яппа-Клингеманна реакция 546

# ОБЩАЯ ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

## ТОМ 8

## АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Редактор
О. И. СЛУЦКИЙ

Художник
Н. В. НОСОВ

Технический редактор
О. В. ТЮРИНА

Корректор
М. В. ЧЕРНИХОВСКАЯ

ИБ 1595

Сдано в наб. 07.05.84. Подп. в печ. 11.09.84. Формат бумаги 60×90¹/₁₆. Бумага тип. № 1. Гарн. литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 47,0. Усл. кр.-отт. 47,0. Уч.-изд. л. 59,23. Тираж 15 000. Заказ № 171. Цена 4 р. 70 к. Изд. № 2060а

Ордена «Знак Почета» издательство «Химия». 107076, Москва, Стромынка, 21, корп. 2

Ленинградская типография № 2 головное предприятие ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 198052, г. Ленинград, Л-52, Измайловский проспект, 29.