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

ОБЩАЯ ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ТОМ 9

КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ, СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ И ДРУГИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Перевод с английского

докт. хим. наук
Л. И. БЕЛЕНЬКОГО

Под редакцией
академика
Н. К. КОЧЕТКОВА



МОСКВА «ХИМИЯ» 1985

УДК 547

Общая органическая химия./Под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. Т. 9. Кислородсодержащие, серусодержащие и другие гетероциклы./Под ред. П. Г. Сэммса.— Пер с англ./Под ред. Н. К. Кочеткова.— М.: Химия, 1985.— 800 с., ил.

Девятый том перевода настоящего многотомного издания, подготовленного английскими учеными, посвящен кислород-, серу-, селен-, фосфор-, мышьяк-, сурьму-, висмут- и кремний-, германий-, олово-, свинец-, борсодержащим и другим гетероциклическим соединениям, а также соединениям с несколькими разными гетероатомами; описаны методы получения, структура, свойства, реакции и применение этих соединений.

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

800 с., 39 табл., 1945 литературных ссылок.

О $\frac{1803000000\text{-}128}{050(01)\text{-}85}$ **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 18. КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ 15

18.1. Соли пирилия. *Дж. Стаунтон* 15

18.1.1. Введение 15
18.1.2. Моноциклические пирилиевые соединения 16
18.1.2.1. Свойства гетероцикла 16
18.1.2.2. Реакции с участием заместителей 24
18.1.2.3. Методы получения солей пирилия 26
18.1.2.4. Применение солей пирилия в синтезе 29
18.1.3. Соли бензопирилия 30
18.1.3.1. Введение 30
18.1.3.2. Реакции соединений 1-бензопирилия 31
18.1.3.3. Методы получения солей 1-бензопирилия 32
18.1.4. Антоцианины 33
18.1.4.1. Введение 33
18.1.4.2. Классические методы установления строения 35
18.1.4.3. Методы получения антоцианинов 35
18.1.5. Соли ксантилия 36
18.1.5.1. Введение 36
18.1.5.2. Свойства солей ксантилия 37
18.1.5.3. Методы получения солей ксантилия 37
18.1.6. Заключение 38
Литература 38

18.2. α-Пироны и кумарины. *Дж. Стаунтон* 40

18.2.1. Введение 40
18.2.2. α-Пироны 42
18.2.2.1. Свойства гетероцикла 42
18.2.2.2. Реакции с участием заместителей 49
18.2.2.3. Методы получения α-пиронов 51
18.2.2.4. Применение α-пиронов в синтезе 55
18.2.2.5. Некоторые важнейшие представители α-пиронов 58
18.2.3. Кумарины 61
18.2.3.1. Свойства гетероцикла 61
18.2.3.2. Методы получения кумаринов 66
18.2.3.3. Важнейшие представители кумаринов 68
18.2.4. Заключение 74
Литература 74

18.3. γ-Пироны и хромоны. *Дж. Стаунтон* 76

18.3.1. Введение 76
18.3.2. γ-Пироны 77
18.3.2.1. Свойства гетероцикла 77
18.3.2.2. Реакции с участием заместителей 87
18.3.2.3. Методы получения γ-пиронов 88
18.3.2.4. Важнейшие представители γ-пиронов 90
18.3.3. Хромоны 91
18.3.3.1. Свойства гетероцикла 91
18.3.3.2. Реакции с участием заместителей 98
18.3.3.3. Методы получения хромонов 98
18.3.3.4. Хромоны природного происхождения 100
18.3.4. Флавоны и изофлавоны 103
18.3.4.1. Семейство флавоноидов 103
18.3.4.2. Определение строения 106

18.3.4.3. Методы получения флавонов и изофлавонов 108
18.3.4.4. Типичные представители флавонов и изофлавонов 112
18.3.5. Заключение 113
Литература 114

18.4. Фураны. *М. В. Сарджент, Т. М. Кресп* 117

18.4.1. Введение 117
18.4.2. Ароматичность 117
18.4.3. Физические свойства фуранов 118
18.4.4. Реакции электрофильного замещения 118
18.4.4.1. Общие замечания 118
18.4.4.2. Галогенирование 120
18.4.4.3. Нитрование 122
18.4.4.4. Сульфирование 122
18.4.4.5. Алкилирование 123
18.4.4.6. Ацилирование и формилирование 123
18.4.4.7. Меркурирование 124
18.4.4.8. Водородный обмен 124
18.4.5. Реакции нуклеофильного замещения 124
18.4.6. Радикальные реакции 125
18.4.7. Восстановление 126
18.4.8. Окисление 126
18.4.9. Реакции расщепления кольца 127
18.4.10. Реакции циклоприсоединения 130
18.4.10.1. Термические реакции 130
18.4.10.2. Фотохимические реакции 135
18.4.11. Фотоперегруппировки 136
18.4.12. Карбены и нитрены 137
18.4.13. Металлорганические соединения 139
18.4.14. Методы получения фуранов 141
18.4.14.1. Синтез фуранов из углеводов 141
18.4.14.2. Синтезы Пааля — Кнорра 142
18.4.14.3. Синтезы Фейста — Бенари 143
18.4.14.4. Синтез фуранов из других гетероциклов 144
18.4.14.5. Синтез фуранов из алкинов 145
18.4.14.6. Синтез фуранов из илидов 147
18.4.14.7. Прочие методы синтеза фуранов 148
18.4.15. Алкилфураны 148
18.4.16. Гидрофураны 150
18.4.17. Галогенфураны 153
18.4.18. Аминофураны 154
18.4.19. Нитрофураны 157
18.4.20. Гидроксифураны 157
18.4.21. Альдегиды и кетоны ряда фурана 163
18.4.22. Фуранкарбоновые кислоты 164
18.4.23. Системы, содержащие более одного фуранового ядра 165
18.4.24. Бензо[*b*]фуран и дибензофуран 167
18.4.25. Бензо[*c*]фуран 170
Литература 172

18.5. Системы, включающие несколько кислородсодержащих гетероциклов. *Д. М. Харрисон* 178

18.5.1. Фурокумарины 178
18.5.1.1. Введение 178
18.5.1.2. Физические и химические свойства фурокумаринов 179
18.5.1.3. Методы получения фурокумаринов 182
18.5.1.4. Дигидрофурокумарины и родственные природные соединения 186
18.5.2. Фурохромоны 188

18.5.2.1. Введение 188
18.5.2.2. Химические свойства фурохромонов 189
18.5.2.3. Методы получения фурохромонов 191
18.5.3. Хроменопироны 193
18.5.4. Кумаронокумарины, кумаранохромáны и родственные системы 196
18.5.4.1. Введение 196
18.5.4.2. Химические свойства 197
18.5.4.3. Методы получения 199
18.5.4.4. Кумаронохромоны 201
18.5.5. Хроманохроманоны (ротеноиды) 202
18.5.5.1. Введение 202
18.5.5.2. Химические свойства ротеноидов 203
18.5.5.3. Методы получения ротеноидов 207
Литература 209

18.6. Прочие кислородсодержащие гетероциклы. *Д. М. Харрисон* 213

18.6.1. Оксирен 213
18.6.2. Оксепин и родственные системы 213
18.6.2.1. Введение 213
18.6.2.2. Методы получения 214
18.6.2.3. Валентная таутомерия и спектральные свойства 217
18.6.2.4. Химические свойства 218
18.6.2.5. 1,6-Оксидо[10]аннулен и родственные соединения 223
18.6.2.6. Биохимические исследования 224
18.6.3. Оксонин и циклические системы большего размера 225
Литература 227

ЧАСТЬ 19. ГЕТЕРОЦИКЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ СЕРУ И ДРУГИЕ ГЕТЕРОАТОМЫ 229

19.1. Тиофены. *О. Мет-Кон* 229

19.1.1. Введение 229
19.1.2. Номенклатура 230
19.1.3. Строение тиофена 230
19.1.4. Физические и спектральные свойства тиофенов 231
19.1.4.1. Физические свойства 231
19.1.4.2. УФ-Спектроскопия 232
19.1.4.3. ИК-Спектроскопия 233
19.1.4.4. Спектроскопия ЯМР 233
19.1.4.5. Масс-спектрометрия 234
19.1.4.6. Спектроскопия ЭПР 234
19.1.4.7. Другие физические методы исследования тиофенов 235
19.1.5. Электрофильные реакции тиофенов 235
19.1.5.1. Реакционная способность тиофенов 235
19.1.5.2. Ориентирующие эффекты заместителей 237
19.1.5.3. Применение в синтезе 242
19.1.5.4. Электрофильные циклизации 244
19.1.5.5. Реакции по атому серы 245
19.1.6. Нуклеофильные реакции тиофенов 247
19.1.6.1. Общие сведения о реакционной способности 247
19.1.6.2. Применение в синтезе 249
19.1.7. Металлирование и обмен галогена на металл 251
19.1.7.1. Металлирование тиофенов 251
19.1.7.2. Обмен галогена на металл 253
19.1.7.3. Применение в синтезе 256
19.1.8. Радикальные реакции тиофенов 257
19.1.9. Реакции присоединения к тиофеновой системе 259
19.1.9.1. Присоединение при электрофильных реакциях 259
19.1.9.2. Реакции циклоприсоединения 260

19.1.9.3. Гидрирование и десульфуризация 262
19.1.10. Фотохимические реакции 264
19.1.11. Дегидротиофены 266
19.1.12. Таутомерия тиофенов 267
19.1.12.1. Гидрокситиофены 268
19.1.12.2. Меркапто-, амино- и алкилтиофены 271
19.1.12.3. Реакции таутомерных тиофенов 272
19.1.13. Реакции боковых цепей тиофенов 273
19.1.13.1. Тенильные производные 273
19.1.13.2. Теноильные производные 276
19.1.14. Препаративные методы синтеза тиофенов 277
19.1.14.1. Однокомпонентные методы 278
19.1.14.2. Двухкомпонентные методы 280
19.1.14.3. Трехкомпонентные методы 284
19.1.14.4. Пятикомпонентные методы 284
19.1.14.5. Методы, основанные на использовании гидротиофенов 285
19.1.15. Природные тиофены 285
Литература 286

19.2. Другие системы, содержащие серу. *Н. Д. А. Уолш* 293
19.2.1. Тиирены и родственные соединения 293
19.2.1.1. Тиирен 293
19.2.1.2. Соли тиирения 293
19.2.1.3. Тииреноксиды-1 294
19.2.1.4. Тиирендиоксиды-1,1 294
19.2.2. Тиеты и родственные соединения 296
19.2.2.1. Тиетдиоксиды-1,1 296
19.2.2.2. Тиеты 299
19.2.2.3. 2-Метилентиетдиоксиды-1,1 299
19.2.2.4. Соли тиетия 300
19.2.2.5. Дитиеты 300
19.2.3. 1,2-Дитиолы и их производные 300
19.2.3.1. 1,2-Дитиолы 300
19.2.3.2. Методы получения 1,2-дитиолонов-3 и -тионов-3 301
19.2.3.3. Химические свойства 1,2-дитиолонов-3 и -тионов-3 302
19.2.3.4. Катионы 1,2-дитиолия 304
19.2.3.5. Синтез катионов 1,2-дитиолия 304
19.2.3.6. Химические свойства катионов 1,2-дитиолия 305
19.2.4. 1,3-Дитиолы и их производные 307
19.2.4.1. 1,3-Дитиолы 307
19.2.4.2. Синтез катионов 1,3-дитиолия 308
19.2.4.3. Химические свойства катионов 1,3-дитиолия 309
19.2.4.4. Тетратиафульвалены 311
19.2.5. Тритиапенталены и родственные соединения 312
19.2.5.1. Номенклатура 312
19.2.5.2. Методы получения 313
19.2.5.3. Физические свойства; характер связи 313
19.2.5.4. Химические свойства 314
19.2.5.5. Полициклические системы 316
19.2.6. Тиины и родственные соединения 316
19.2.6.1. Номенклатура 316
19.2.6.2. Методы получения 317
19.2.6.3. Химические свойства тиинов и тииндиоксидов-1,1 320
19.2.6.4. Взаимные превращения тиинов и катионов тиинилия 321
19.2.6.5. Химические свойства катионов тиинилия 322
19.2.6.6. Взаимные превращения тиинилиевых и тиинилиденовых производных 323
19.2.6.7. Химические свойства тиинилиденовых соединений 324
19.2.6.8. Другие производные тиинов 325
19.2.7. Тиабензолы 325

19.2.7.1. Методы получения 325
19.2.7.2. Химические свойства 326
19.2.7.3. «Стабильные тиабензолы» 326
19.2.7.4. Тиабензолоксиды-1 326
19.2.8. Дитиины 326
19.2.8.1. 1,2-Дитиины 326
19.2.8.2. 1,4-Дитиины 327
19.2.8.3. Бензо[*b*]-1,4-дитиин 328
19.2.8.4. Дибензо-1,4-дитиины (тиантрены) 328
19.2.8.5. 1,3-Дитиины 329
19.2.9. Тиепины 329
19.2.9.1. Общая характеристика 329
19.2.9.2. Неконденсированные тиепины 330
19.2.9.3. Бензо[*b*]тиепины 330
19.2.9.4. Бензо[*d*]тиепины 330
19.2.9.5. Дибензо[*b*, *f*]тиепины 331
Литература 331

19.3. Гетероциклы с гетероатомами, иными чем азот, кислород или сера. *Р. Ливингстон* 336
19.3.1. Номенклатура 336
19.3.2. Гетероциклы с одним атомом селена 338
19.3.2.1. Трех- и четырехчленные гетероциклы с одним атомом селена 339
19.3.2.2. Пятичленные гетероциклы с одним атомом селена 340
19.3.2.3. Пятичленные гетероциклы с одним атомом селена, конденсированные с бензольным кольцом 349
19.3.2.4. Пятичленные гетероциклы с одним атомом селена, конденсированные с двумя бензольными кольцами 354
19.3.2.5. Шестичленные гетероциклы с одним атомом селена 358
19.3.2.6. Шестичленные гетероциклы с одним атомов селена, конденсированные с бензольным кольцом 360
19.3.2.7. Шестичленные гетероциклы с одним атомом селена, конденсированные с двумя бензольными кольцами 364
19.3.2.8. Семичленные гетероциклы с одним атомом селена, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами 367
19.3.3. Гетероциклы с одним атомом теллура 369
19.3.3.1. Пятичленные гетероциклы с одним атомом теллура 369
19.3.3.2. Пятичленные гетероциклы с одним атомом теллура, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами 372
19.3.3.3. Шестичленные гетероциклы с одним атомом теллура 374
19.3.4. Гетероциклы с одним атомом фосфора 376
19.3.4.1. Трех- и четырехчленные гетероциклы с одним атомом фосфора 376
19.3.4.2. Пятичленные гетероциклы с одним атомом фосфора 380
19.3.4.3. Пятичленные гетероциклы с одним атомом фосфора, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами 385
19.3.4.4. Шестичленные гетероциклы с одним атомом фосфора 387
19.3.4.5. Шестичленные гетероциклы с одним атомом фосфора, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами 393
19.3.5. Гетероциклы с одним атомом мышьяка, сурьмы или висмута 399
19.3.5.1 Пятичленные гетероциклы с одним атомом мышьяка или сурьмы 399
19.3.5.2. Пятичленные гетероциклы с одним атомом мышьяка или сурьмы, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами 403
19.3.5.3. Шестичленные гетероциклы с одним атомом мышьяка, сурьмы или висмута 406
19.3.5.4. Шестичленные гетероциклы с одним атомом мышьяка или сурьмы, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами 409
19.3.6. Гетероциклы с одним атомом кремния 411
19.3.6.1. Четырехчленные гетероциклы с одним атомом кремния 412
19.3.6.2. Пятичленные гетероциклы с одним атомом кремния 413

19.3.6.3. Пятичленные гетероциклы с одним атомом кремния, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами 415
19.3.6.4. Шестичленные гетероциклы с одним атомом кремния 417
19.3.6.5. Шестичленные гетероциклы с одним атомом кремния, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами 422
19.3.6.6. Семи-, восьми- и девятичленные гетероциклы с одним атомом кремния 423
19.3.7. Гетероциклы с одним атомом германия, олова или свинца 425
19.3.7.1. Четырех-, пяти- и шестичленные гетероциклы с одним атомом германия, олова или свинца 425
19.3.7.2. Пяти- и шестичленные гетероциклы с одним атомом германия или олова, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами 430
19.3.8. Гетероциклы с одним атомом алюминия, бора, брома или иода 431
Литература 434

ЧАСТЬ 20. ГЕТЕРОЦИКЛЫ С НЕСКОЛЬКИМИ РАЗНЫМИ ГЕТЕРОАТОМАМИ 442

20.1. Пятичленные гетероциклы. *М. М. Кемпбелл* 442

20.1.1. Оксазолы и их бензаннелированные аналоги 442
20.1.1.1. Физические и спектральные свойства 442
20.1.1.2. Реакции электрофильного замещения 443
20.1.1.3. Реакции нуклеофильного замещения 445
20.1.1.4. Кватернизация 445
20.1.1.5. Протонный обмен 446
20.1.1.6. Восстановление и окисление 446
20.1.1.7. Фотохимические реакции 447
20.1.1.8. Реакции с участием заместителей 448
20.1.1.9. Реакции циклоприсоединения 452
20.1.1.10. Реакции раскрытия кольца 453
20.1.1.11. Использование в качестве синтонов 455
20.1.1.12. Методы получения 456
20.1.1.13. Металлирование 459
20.1.1.14. Применение оксазолов; природные оксазолы 459
20.1.2. Тиазолы и их бензаннелированные аналоги 460
20.1.2.1. Физические и спектральные свойства 460
20.1.2.2. Реакции электрофильного замещения 460
20.1.2.3. Реакции нуклеофильного замещения 461
20.1.2.4. Кватернизация 462
20.1.2.5. Протонный обмен 463
20.1.2.6. Радикальные реакции 463
20.1.2.7. Восстановление и окисление 464
20.1.2.8. Фотохимические реакции 465
20.1.2.9. Реакции с участием заместителей 465
20.1.2.10. Реакции циклоприсоединения 470
20.1.2.11. Реакции раскрытия цикла; перегруппировки 470
20.1.2.12. Использование в качестве синтонов 471
20.1.2.13. Методы получения 472
20.1.2.14. Металлирование 479
20.1.2.15. *N*-Оксиды 480
20.1.2.16. Комплексы с металлами 481
20.1.2.17. Применение тиазолов и бензотиазолов 481
20.1.2.18. Природные тиазолы 482
20.1.3. Изоксазолы и их бензаннелированные аналоги 482
20.1.3.1. Физические и спектральные свойства 482
20.1.3.2. Реакции электрофильного замещения 483
20.1.3.3. Реакции нуклеофильного замещения 484

20.1.3.4. Кватернизация 484
20.1.3.5. Радикальные реакции 485
20.1.3.6. Восстановление и окисление 485
20.1.3.7. Фотохимические реакции 486
20.1.3.8. Реакции с участием заместителей 487
20.1.3.9. Реакции циклоприсоединения 489
20.1.3.10. Реакции раскрытия цикла; перегруппировки 489
20.1.3.11. Использование в качестве синтонов 492
20.1.3.12. Методы получения 496
20.1.3.13. Металлирование 501
20.1.3.14. *N*-Оксиды 501
20.1.3.15. Применение изоксазолов; природные изоксазолы 501
20.1.4. Изотиазолы и их бензаннелированные аналоги 502
20.1.4.1. Физические и спектральные свойства 502
20.1.4.2. Реакции электрофильного замещения 503
20.1.4.3. Реакции нуклеофильного замещения 504
20.1.4.4. Кватернизация 505
20.1.4.5. Протонный обмен 505
20.1.4.6. Радикальные реакции 506
20.1.4.7. Восстановление и окисление 506
20.1.4.8. Фотохимические реакции 506
20.1.4.9. Реакции с участием заместителей 507
20.1.4.10. Реакции раскрытия цикла; перегруппировки 509
20.1.4.11. Использование в качестве синтонов 512
20.1.4.12. Методы получения 512
20.1.4.13. Металлирование 517
20.1.4.14. *N*-Оксиды 517
20.1.4.15. Биологическая активность; применение 517
20.1.5. Оксадиазолы 518
20.1.5.1. 1,2,4-Оксадиазолы 519
20.1.5.2. 1,3,4-Оксадиазолы 524
20.1.5.3. 1,2,5-Оксадиазолы (фуразаны) и бензо-2,1,3-оксадиазолы (бензофуразаны) 527
20.1.5.4. 1,2,5-Оксадиазол-*N*-оксиды (фуроксаны) и бензо-2,1,3-оксадиазол-*N*-оксиды (бензофуроксаны) 530
20.1.6. Тиадиазолы 535
20.1.6.1. 1,2,3,-Тиадиазолы и бензо-1,2,3-тиадиазолы 535
20.1.6.2. 1,2,4-Тиадиазолы 541
20.1.6.3. 1,3,4-Тиадиазолы 545
20.1.6.4. 1,2,5-Тиадиазолы и 2,1,3-бензотиадиазолы 550
Литература 554

20.2. Шестичленные гетероциклы. *Дж. К. Ландквист* 558

20.2.1. Гетероциклы с двумя или большим числом гетероатомов из группы кислорода (O, S, Se, Te) 559
20.2.2. Гетероциклы с атомами кислорода и азота 566
20.2.2.1. Оксазины 566
20.2.2.2. Бензоксазины 575
20.2.2.3. Феноксазины (дибензо-1,4-оксазины) 580
20.2.2.4. Трифендиоксазины 595
20.2.2.5. Диоксазины и оксадиазины 598
20.2.3. Гетероциклы с атомами серы и азота 604
20.2.3.1. Тиазины 604
20.2.3.2. Бензотиазины 614
20.2.3.3. Фенотиазины (дибензо-1,4-тиазины) 627
20.2.3.4. Тиадиазины и дитиазины 635
20.2.3.5. Бензотиадиазины 644
20.2.4. Гетероциклы с атомами фосфора или мышьяка и кислорода, серы или азота 654
20.2.4.1. Моноциклические соединения 654

20.2.4.2. Дибензаннелированные системы 658
20.2.5. Гетероциклы с тремя и большим числом гетероатомов 666
20.2.5.1. Оксатриадиазины 666
20.2.5.2. Оксатриазины 667
20.2.5.3. Бензоксатриазины 669
20.2.5.4. Бензотриадиазины и бензотриатриазины 669
Литература 670

20.3. Прочие системы с несколькими разными гетероатомами. *Дж. К. Ландквист* 672

20.3.1. Трехчленные гетероциклы 673
20.3.1.1. Оксазиридины (оксазираны) 673
20.3.1.2. Оксадиазиридины 679
20.3.1.3. Тиазиридины 679
20.3.1.4. Тиадиазиридины 680
20.3.2. Четырехчленные гетероциклы 681
20.3.2.1. Оксатиетаны 681
20.3.2.2. Оксазетидины 684
20.3.2.3. Тиазетидины 686
20.3.2.4. Оксафосфетаны 690
20.3.2.5. Гетероциклы с одним атомом углерода 691
20.3.3. Семичленные гетероциклы 691
20.3.3.1. Оксазепины и их бензопроизводные 692
20.3.3.2. Оксадиазепины и их бензопроизводные 701
20.3.3.3. Тиазепины и их бензопроизводные 702
20.3.4. Восьмичленные гетероциклы 708
20.3.4.1 Моноциклические соединения 709
20.3.4.2. Бензоксазоцины 709
20.3.4.3. Бензотиазоцины 711
20.3.4.4. Дибензоксазоцины и дибензотиазоцины 711
Литература 712

20.4. Мезоионные гетероциклы. *С. А. Рамсден* 714

20.4.1 Основные определения 714
20.4.2. Классификация мезоионных гетероциклов 716
20.4.2.1. Два типа мезоионных гетероциклов 716
20.4.2.2. Мезоионные соединения типа А 716
20.4.2.3. Мезоионные соединения типа Б 719
20.4.3. Номенклатура мезоионных гетероциклов 720
20.4.4. Мезоионные оксазолы типа А 720
20.4.4.1. 1,3-Оксазолийолаты-4 720
20.4.4.2. 1,3-Оксазолийаминиды-4 721
20.4.4.3. 1,3-Оксазолийолаты-5 (мюнхноны) 722
20.4.4.4. 1,3-Оксазолийаминиды-5 724
20.4.5. Мезоионные оксатиолы типа А 725
20.4.5.1. 1,3-Оксатиолийолаты-4 725
20.4.5.2. 1,3-Оксатиолийолаты-5 725
20.4.6. Мезоионные диазолы типа А 726
20.4.6.1. 1,3-Диазолийолаты-4 726
20.4.6.2. 1,3-Диазолийаминиды-4 727
20.4.6.3. 1,3-Диазолийтиолаты-4 727
20.4.7. Мезоионные тиазолы типа А 728
20.4.7.1. 1,3-Тиазолийолаты-4 728
20.4.7.2. 1,3-Тиазолийаминиды-4 729
20.4.7.3. 1,3-Тиазолийолаты-5 730
20.4.7.4. 1,3-Тиазолийаминиды-5 731
20.4.7.5. 1,3-Тиазолийтиолаты-5 731
20.4.8. Мезоионные селеназолы типа А 732
20.4.8.1. 1,3-Селеназолийолаты 732
20.4.9. Мезоионные дитиолы типа А 733

20.4.9.1. 1,3-Дитиолийолаты-4 733
20.4.9.2. 1,3-Дитиолийаминиды-4 733
20.4.10. Мезоионные оксадиазолы типа А 733
20.4.10.1. 1,2,3-Оксадиазолийолаты-5 (сидноны) 733
20.4.10.2. 1,2,3-Оксадиазолийаминиды-5 (сиднонимины) 737
20.4.10.3. 1,3,4-Оксадиазолийолаты-2 (изосидноны) 739
20.4.10.4. 1,3,4-Оксадиазолийаминиды-2 740
20.4.10.5. 1,3,4-Оксадиазолийтиолаты-2 741
20.4.10.6. 1,3,4-Оксадиазолийметилиды-2 742
20.4.11. Мезоионные оксатиазолы типа А 742
20.4.11.1. 1,3,2-Оксатиазолийолаты-5 742
20.4.12. Мезоионные триазолы типа А 743
20.4.12.1. 1,2,3-Триазолийолаты-4 743
20.4.12.2. 1,2,3-Триазолийаминиды-4 745
20.4.12.3. 1,2,3-Триазолийтиолаты-4 746
20.4.12.4. 1,2,4-Триазолийолаты-3 747
20.4.12.5. 1,2,4-Триазолийаминиды-3 748
20.4.12.6. 1,2,4-Триазолийтиолаты-3 749
20.4.12.7. 1,2,4-Триазолийметилиды-3 751
20.4.12.8. 1,2,4-Триазолийселенаты-3 751
20.4.13. Мезоионные тиадиазолы типа А 751
20.4.13.1. 1,2,3-Тиадиазолийолаты-4 751
20.4.13.2. 1,2,4-Тиадиазолийаминиды-3 752
20.4.13.3. 1,3,4-Тиадиазолийолаты-2 753
20.4.13.4. 1,3,4-Тиадиазолийаминиды-2 753
20.4.13.5. 1,3,4-Тиадиазолийтиолаты-2 755
20.4.13.6. 1,3,4-Тиадиазолийметилиды-2 756
20.4.14. Мезоионные оксатриазолы типа А 757
20.4.14.1. 1,2,3,4-Оксатриазолийолаты-5 757
20.4.14.2. 1,2,3,4-Оксатриазолийаминиды-5 758
20.4.14.3. 1,2,3,4-Оксатриазолийтиолаты-5 759
20.4.15. Мезоионные тетразолы типа А 760
20.4.15.1. 1,2,3,4-Тетразолийолаты-5 760
20.4.15.2. 1,2,3,4-Тетразолийаминиды-5 760
20.4.15.3. 1,2,3,4-Тетразолийтиолаты-5 761
20.4.15.4. 1,2,3,4-Тетразолийметилиды-5 761
20.4.16. Мезоионные тиатриазолы типа А 761
20.4.16.1. 1,2,3,4-Тиатриазолийолаты-5 761
20.4.16.2. 1,2,3,4-Тиатриазолийаминиды-5 762
20.4.16.3. 1,2,3,4-Тиатриазолийтиолаты-5 762
20.4.16.4. 1,2,3,4-Тиатриазолийметилиды-5 762
20.4.17. Мезоионные оксазолы типа Б 763
20.4.17.1. 1,2-Оксазолийолаты-4 763
20.4.17.2. 1,2-Оксазолийаминиды-4 763
20.4.18. Мезоионные диазолы типа Б 763
20.4.18.1. 1,2-Диазолийолаты-4 763
20.4.18.2. 1,2-Диазолийаминиды-4 764
20.4.19. Мезоионные тиазолы типа Б 765
20.4.19.1. 1,2-Тиазолийаминиды-4 765
20.4.20. Мезоионные дитиолы типа Б 765
20.4.20.1. 1,2-Дитиолийолаты-4 765
20.4.21. Мезоионные тетразолы типа Б 767
20.4.21.1. 1,2,3,4-Тетразолийолаты-5 767
20.4.21.2. 1,2,3,4-Тетразолийаминиды-5 767
20.4.21.3. 1,2,3,4-Тетразолийтиолаты-5 768
20.4.22. Синтез пятичленных гетероциклов из мезоионных систем типа А 772
20.4.23. Биологическая активность мезоионных гетероциклов 773
Литература 774

Предметный указатель 779

ПРЕДИСЛОВИЕ К ТОМУ 4 АНГЛИЙСКОГО ИЗДАНИЯ

Химия гетероциклов составляет значительную часть органической химии. Объем материала очень велик, и в рамках данного издания изложить его полностью не представлялось возможным. При отборе материала и его расположении мы старались учесть возможные запросы будущих читателей. Некоторым из них необходимы лишь начальные сведения о химии гетероциклов, поэтому в книгу следовало включить более простые и обычные системы; однако специалистам нужна информация, причем более подробная, о сложных и менее стандартных структурах, представляющих практический интерес, поэтому некоторые разделы, например химия пуринов (гл. 17.5) и мезоионных соединений (гл. 20.4), рассмотрены более глубоко. Вследствие такого подхода был избран традиционный способ изложения: гетероциклические системы сгруппированы по типу и числу гетероатомов, размеру и числу имеющихся колец. Чтобы не нарушить полноты изложения в других разделах этого издания, из тома 4, как правило, исключены описания насыщенных гетероциклических систем. Например, циклические простые эфиры и циклические амины рассмотрены в основном в главах 4.4 и 6.1.

Принятые в некоторых главах этого тома сокращения «н. в.», «с. в.» и «в. в.» означают соответственно низкий, средний и высокий выходы и служат полезным указанием на эффективность отдельных реакций или процессов.

Из-за ограниченности объема, возможно, был допущен ряд неоправданных пропусков, за которые я, как редактор этого тома, полностью отвечаю. Последовательность изложения в отдельных главах согласована с авторами, сохранены их индивидуальность и стиль. Я благодарен всем участникам за энтузиазм и эффективную помощь при подготовке этого тома, без их сотрудничества его издание так бы и осталось несбывшейся мечтой.

Лондон *П. Г. Сэммс*

ЧАСТЬ 18

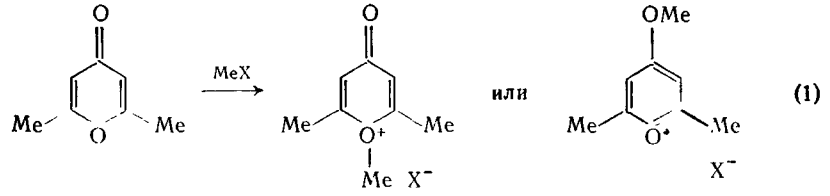
КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

18.1. СОЛИ ПИРИЛИЯ

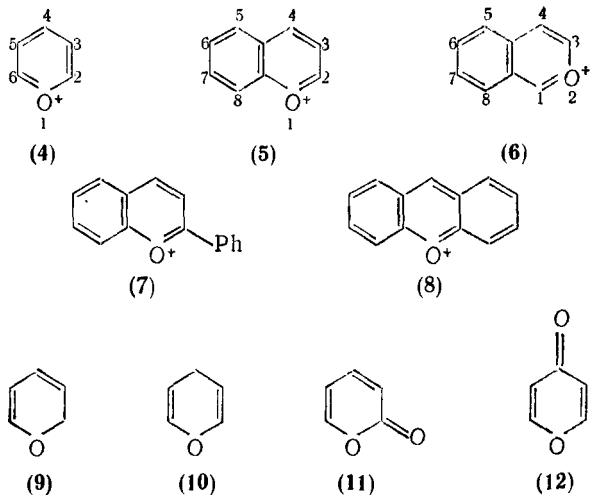
Дж. СТАУНТОН (*University of Cambridge*)

18.1.1. ВВЕДЕНИЕ

Соли пирилия представляют собой один из таких классов соединений, удивительные свойства которых делают органическую химию столь привлекательным объектом для изучения: они являются органическими катионами, устойчивыми в водном растворе, однако не содержат атом азота, с присутствием которого в органической молекуле обычно ассоциируется это свойство. Среди первых четко охарактеризованных простых представителей этого класса были метоксипирилиевые соединения, полученные метилированием пирона (**1**) (схема 1) таким сильным метилирующим агентом, как диметилсульфат [1, 2]. Строение образующегося продукта некоторое время было предметом дискуссии, но в конце концов формула (**2**) была отвергнута; в настоящее время общепринятой является структура (**3**).



В настоящее время известны пирилиевые соединения нескольких типов. В этой главе рассмотрены простые пирилиевые соединения — пирилий (**4**), бензаннелированные производные — 1-бензопирилий (хромилий) (**5**) и 2-бензопирилий (изохромилий) (**6**), встречающиеся в природе антоцианины, которые являются производными солей флавилия (**7**), и, наконец, дважды бензаннелированное производное — ксантилий (**8**). Для соединений (**5**) и (**6**) до сих пор применяются тривиальные названия — хромилий и изохромилий, соответственно.



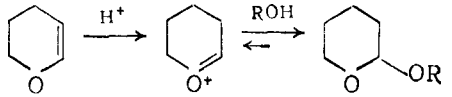
(4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12)

Заслуживают также упоминания два важных типа производных: во-первых, дигидропроизводные — 2*H*-пиран (**9**) и 4*H*-пиран (**10**); соединения этого типа часто являются интермедиатами в реакциях пирилиевых соединений; во-вторых, соответствующие карбонильные производные — α-пирон (**11**) и γ-пирон (**12**) (иногда называемые пиранонами).

18.1.2. МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПИРИЛИЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

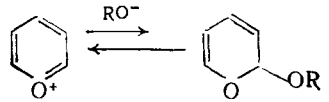
18.1.2.1. Свойства гетероцикла

Наиболее характерные особенности пирилиевых соединений связаны со свойствами гетероцикла, который удивительно стабилен несмотря на ненасыщенность и наличие формального положительного заряда. В отличие от пирилиевого иона оксониевый ион (**13**), образующийся при протонировании дигидропирана в процессе получения тетрагидропиранильных эфиров, существует только кратковременно как реакционноспособный интермедиат и быстро атакуется нуклеофильным растворителем (схема 2). Ион пирилия в этих условиях более устойчив, чем образуемый им аддукт (схема 3), и сохраняется при низких значениях pH сколь угодно долго [3].



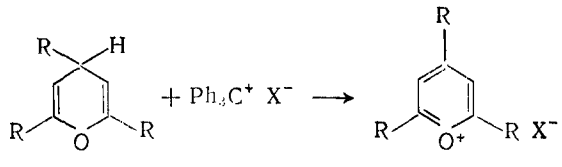
(2)

(13)



(3)

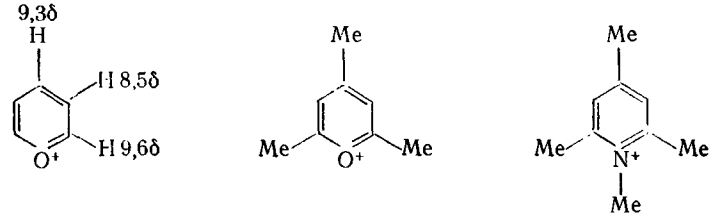
(14) (15)



(16) (17) (4)

Эта повышенная стабильность может быть объяснена тем фактом, что в π-систему пирилиевого кольца входят шесть электронов, и, таким образом, она имеет ароматический характер подобно бензолу или пиридину. По-видимому, степень стабилизации достаточна, чтобы сместить равновесие между катионом (**14**) и сольватированным производным (**15**) в сторону первого. Подтверждением стабильности пирилиевого катиона служит также легкость окисления (**16**) в (**17**), которое протекает путем переноса гидрид-иона к трифенилметильному катиону (схема 4) [4, 5]. Следует, однако, подчеркнуть, что эта стабильность лишь относительна, как и в случае катиона тропилия, который вследствие его ароматичности тоже неожиданно устойчив. В обоих случаях устойчивость катиона выше, чем можно было бы ожидать при сравнении со структурно родственными соединениями, но оба катиона очень чувствительны к нуклеофильной атаке при соответствующем сочетании реагентов и условий.

Ароматический характер пирилиевого кольца отражается также в спектрах ЯМР пирилиевых соединений, где сигналы кольцевых протонов находятся в области слабого поля, что указывает на сильный кольцевой ток. Например, в простом пирилиевом соединении (**18**) все протоны поглощают в области 8,5—9,6δ [6]. УФ-Спектры пирилиевых соединений также согласуются с ароматичностью системы, как это видно из близкого сходства спектров катиона 2,4,6-триметилпирилия (**19**) и его *N*-метилпиридиниевого аналога (**20**).



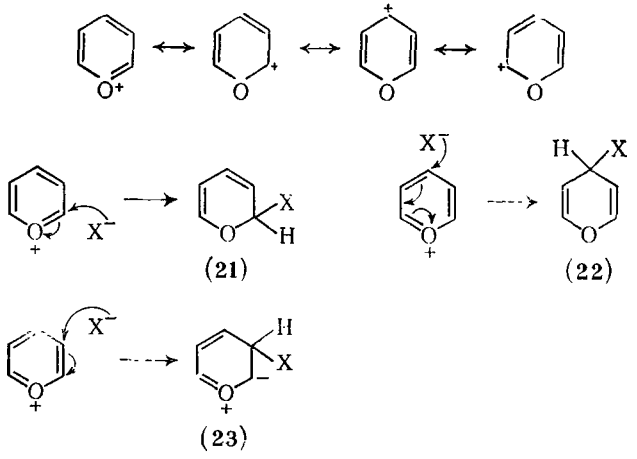
(18) (19) (20)

$\lambda_{макс}$ 285, 230 нм $\lambda_{макс}$ 268, 221 нм

Хотя пирилиевое кольцо имеет ароматический характер, оно обладает также свойствами, полностью противоположными свойствам бензола: в то время как бензол легко атакуется электрофилами, а не нуклеофилами (если только нет подходящего заместителя, например нитрогруппы), π-система пирилиевого кольца

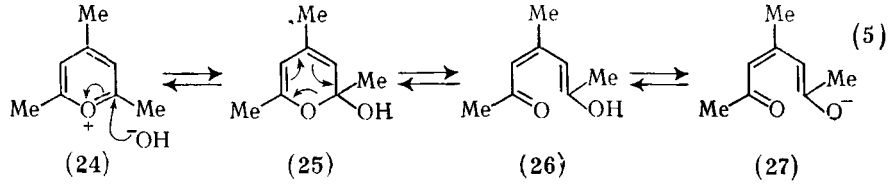
устойчива к электрофильной атаке, но является объектом для атаки нуклеофилами. Такое поведение определяется возмущающим влиянием гетероатома на π-систему кольца, чему можно найти аналогию в химии пиридина. Так, пиридин может атаковаться электрофильными агентами, но значительно менее легко, чем бензол, так как гетероатом имеет большее сродство к электрону, чем углерод. В пирилиевой системе этот эффект усилен тем, что гетероатом уже несет формальный положительный заряд; результатом электрофильной атаки в этом случае было бы образование чрезвычайно неблагоприятного двухзарядного интермедиата. Способность к взаимодействию с нуклеофилами имеется уже у пиридина, который, в отличие от бензола, чрезвычайно легко атакуется в положения 2 и 4 такими агентами, и еще более ярко проявляется в пирилиевом кольце, где нуклеофильная атака положений 2, 4 или 6 становится самой обычной реакцией системы. Действительно, легкость такой атаки сравнима с легкостью атаки четвертичных пиридиниевых соединений, которые, учитывая большую изученность пиридина, являются прекрасными моделями для исследований в области химии пирилия.

Нуклеофильная атака протекает только в положении 2, 4 или 6. Этого следовало ожидать на основе рассмотрения различных канонических форм для пирилиевой системы, в которых положительный заряд локализован на атоме углерода, а не кислорода. Атака по любому из указанных трех положений благоприятна, потому что она ведет к нейтральному интермедиату (**21**) или (**22**), атака в положение 3 привела бы к цвиттер-иону (**23**), который должен быть менее стабильным (хотя он, вероятно, должен быть более стабилен, чем аналогичный карбанионный интермедиат в химии бензола).



Положения 2 (или 6) являются обычно предпочтительными для атаки по сравнению с положением 4 возможно потому, что в интермедиате (**21**) степень сопряжения выше, чем в (**22**), однако поведение таких систем сильно зависит от имеющихся заместителей. Так, 2,6-дизамещенные пирилиевые кольца атакуются преимущественно в положение 4, которое наименее пространственно затруднено [7, 8], а 2,4,6-тризамещенные пирилиевые соединения исключительно устойчивы к атаке.

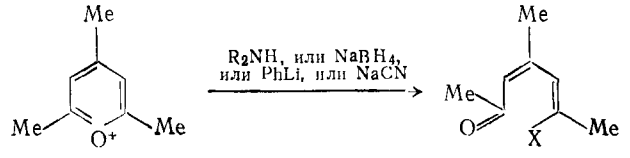
Типичным примером поведения пирилиевых солей по отношению к нуклеофильной атаке может служить реакция катиона (**24**) с гидроксид-ионом в водном растворе [3]. При низких значениях pH этот катион устойчив, однако с помощью УФ-спектроскопии можно обнаружить уменьшение его концентрации по мере того, как увеличивается концентрация гидроксид-иона. Это является результатом нуклеофильной атаки гидроксид-ионом или водой с образованием аддукта (**25**) (схема 5). Этот аддукт в свою очередь может обратимо превращаться в ациклическое производное (**26**) и его таутомеры. В щелочном растворе они депротонируются, образуя енолят-ион (**27**), и равновесие смещается вправо.



(5)

Исходная пирилиевая соль может быть регенерирована из (**26**) сильным подкислением раствора. Однако длительная обработка водной щелочью может привести к гидролитическому расщеплению α,β-ненасыщенного карбонилсодержащего остатка в соединении (**26**); в этом случае рециклизация с образованием пирилиевого соединения уже невозможна.

Раскрытие гетероцикла в производных 2*H*-пирана, получаемых присоединением нуклеофилов к пирилиевым солям, является отличительной особенностью химии этих соединений. Такое раскрытие может происходить в процессе перегруппировки Коупа (см. схему 5); известно, что 2*H*-пираны подвергаются таким реакциям с исключительной легкостью [9]. Однако с таким же успехом раскрытие цикла может протекать и по ионному механизму, включающему первоначальное депротонирование аддукта. На схеме (6) показаны другие превращения, в которых нуклеофильная атака пирилиевого кольца сопровождается раскрытием цикла [10—12].

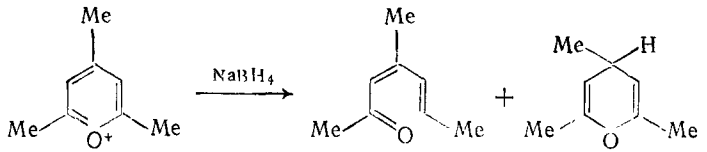


(6)

X = NR_2, H, Ph, CN

Продукты раскрытия цикла часто неустойчивы в условиях реакции, и требуются особые предосторожности, чтобы избежать дальнейших превращений, например изомеризации двойных углерод-углеродных связей [13], или упомянутого выше гидролитического расщепления α,β-ненасыщенных кетонов.

Нежелательные побочные реакции протекают, например, при восстановлении борогидридом (схема 7) [14]. Как показано, атака направляется, главным образом, в положение 2, приводя к соединению (28). Если реакция проводится при низкой температуре, этот продукт может быть выделен с хорошим выходом; в противном случае идет дальнейшее восстановление соединения с раскрытым циклом и получается сложная смесь. Вероятно, этим объясняются многие спорные сообщения о поведении пирилиевых соединений.

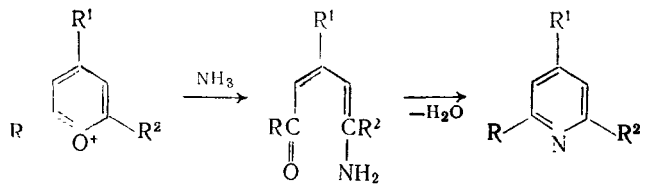


(7)

(28) (75%)

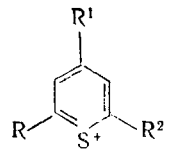
Дальнейшие превращения ациклического производного могут привести к рециклизации с образованием нового кольца. Возможность использования таких реакций в синтезе подробно обсуждена далее. Здесь мы рассмотрим только несколько примеров, иллюстрирующих сущность этого процесса. Например, ациклическое соединение (30), образовавшееся после нуклеофильного присоединения аммиака к пирилиевому циклу (29), легко подвергается рециклизации, приводящей к замещенному пиридину (31) (схема 8) [15]. При использовании первичных аминов образуются соответствующие производные *N*-алкилпиридиния. Аналогично, действием H_2S или $P(CH_2OH)_3$ пирилиевая соль может быть превращена соответственно в ее тиапирилиевый аналог (32) или в необычный фосфорный аналог пиридина (33) [16, 17].

Особенно важным является превращение пирилиевых солей в производные бензола при реакции с углеродным нуклеофилом, например, превращение (34) в (35) (схема 9) [18].

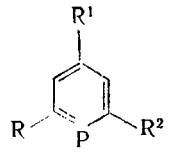


(8)

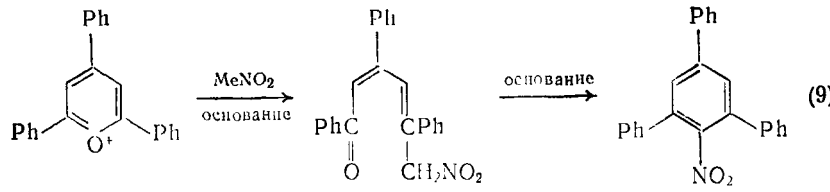
(29) (30) (31)



(32)



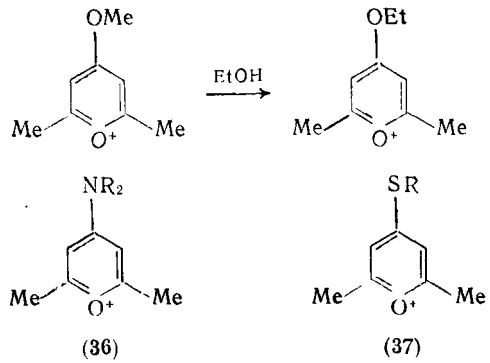
(33)



(9)

(34) (35)

Если пирилиевое кольцо содержит в положениях 2, 4 или 6 потенциальную уходящую группу, то результатом нуклеофильной атаки может быть замещение, а не раскрытие цикла [19]. Например, 4-метоксипирилиевая соль может быть превращена в этоксианалог кипячением в этаноле (схема 10). Диалкиламино- и тиопроизводные (36) и (37) образуются, соответственно, при атаке вторичным амином или тиолом. Подобные реакции замещения происходят и в положение 2.

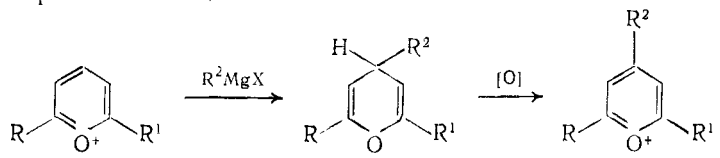


(10)

(36) (37)

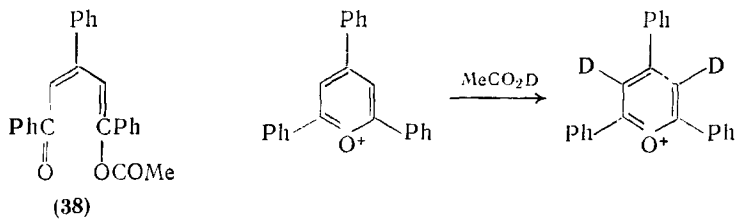
Нуклеофильная атака в положение 4, в отличие от атаки в положение 2, обычно не приводит к полезным продуктам. Однако имеется одно важное исключение из этого правила (схема 11), когда присоединение реагента Гриньяра в положение 4 2,6-дизамещенного пирилиевого кольца сопровождается окислением промежуточного 4*H*-пирана в пирилиевое соединение [8]. Для этой цели можно использовать различные окислители, включая Ph_3C^+, $FeCl_3$ или молекулярный кислород. Реакция приобрела важное значение

как удобный и эффективный путь получения 2,4,6-триалкил- или -арилпирилиевых соединений.



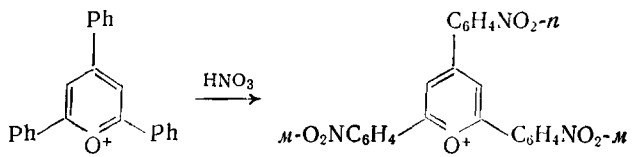
(11)

Заканчивая обсуждение нуклеофильного присоединения к пирилиевому кольцу, рассмотрим реакцию H—D-обмена (схема 12) [20]. На первый взгляд, может показаться, что она включает электрофильное присоединение дейтерона к π-системе гетероцикла. Однако, принимая во внимание инертность пирилиевого катиона к электрофильной атаке, это маловероятно, и более обоснованно допущение, что обмен происходит в соединении (38), образующемся при нуклеофильном присоединении ацетат-аниона с последующим раскрытием цикла, причем (38) может находиться в равновесии с пирилиевой солью и легко обменивать в условиях реакции соответствующие атомы водорода на дейтерий. Инертность пирилиевого кольца к электрофильной атаке подтверждается поведением 2,4,6-трифенилпирилиевого соединения при нитровании (схема 13), которое направляется исключительно в бензольные ядра, а пирилиевое кольцо остается неизмененым. Следует, однако, отметить иное направление атаки бензольного кольца, связанного с положением 4 пирилиевого цикла [21].



(38)

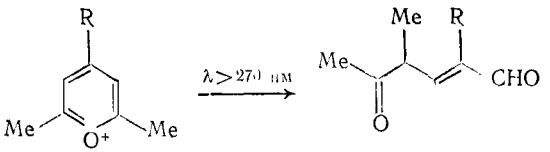
(12)



(13)

В последние годы был открыт ряд интересных фотохимических реакций пирилиевых соединений. Природа продуктов, образующихся при облучении 2,4,6-триалкилзамещенных в водном растворе, зависит от заместителя в положении 4. Так, из 4-метилзамещенного (39) получен продукт с раскрытым циклом (40) [22]; из этильного аналога (41) был получен соответствующий продукт (42)

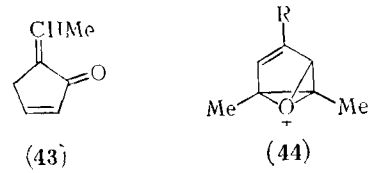
наряду со смесью замещенных изомерных циклопентенонов типа (43) [23]; если же в положении 4 находится *трет*-бутильная группа, получается сложная смесь, включающая продукты, образовавшиеся в результате атаки 4-алкильной группы [24] (схема 14). Эти результаты были объяснены с учетом промежуточного образования соответствующих оксониабензваленов (44). Аналогичный интермедиат образуется при облучении 4-гидроксипирилиевой соли (45) в концентрированной серной кислоте (эта соль является протонированной формой γ-пирона и существует только в сильнокислой среде). В этом случае происходит перегруппировка оксониабензвалена в α-пирон (46) (схема 15) [25, 26].



(39) R = Me
(41) R = Et

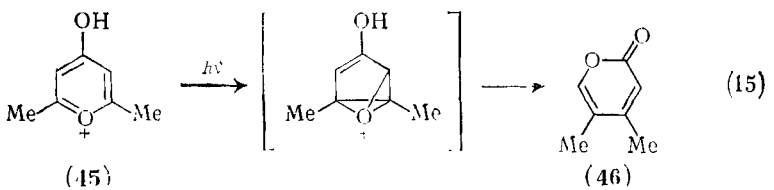
(40) R = Me
(42) R = Et

(14)



(43)

(44)



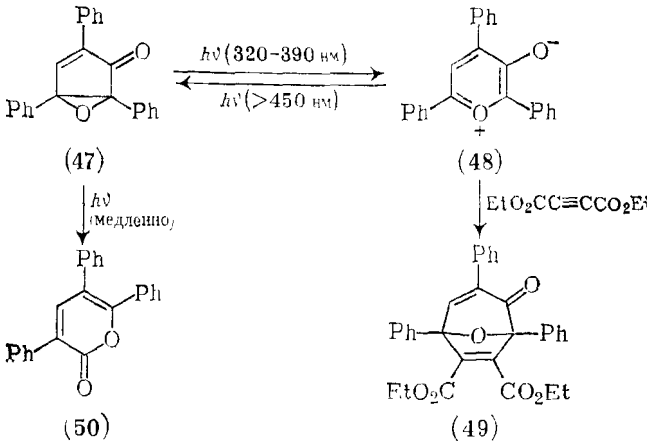
(45)

(46)

(15)

Было показано, что красная окраска, которая появляется при коротковолновом облучении бесцветных растворов 6-оксабицикло[3.1.0]гексен-3-онов-2, обусловлена образованием пирилиевых бетаинов, соответствующих 3-гидроксипирилиевым солям. Длинноволновое облучение [27] приводит к исчезновению окраски и регенерации исходного вещества (47) (схема 16). Тот факт, что бетаин (48) является красным компонентом этого фоторавновесия, был установлен облучением в присутствии диполярофила. Например, диэтиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты присоединяется по положениям 2 и 6 пирилиевого кольца с образованием аддукта (49). Рассматриваемое фоторавновесие неустойчиво при длительном облучении из-за побочной реакции, в которой эпоксикетон медленно и необратимо превращается в α-пирон (50). Тем не менее

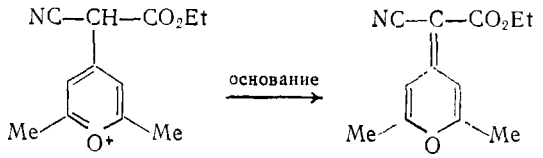
эта система нашла практическое применение в качестве основы для светочувствительной пленки.



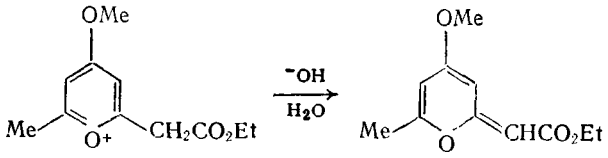
(16),

18.1.2.2. Реакции с участием заместителей

О значительном сходстве пирилиевых соединений и их пиридиновых аналогов свидетельствуют также свойства заместителей, связанных с этими двумя кольцами. Так, в обоих случаях алкильные группы в положениях 2, 4 и 6 активированы к депротонированию при атаке углерода, соседнего с кольцом. Для депротонирования пиридиновых соединений необходимо сильное основание, продуктом его является карбанион. Депротонирование пирилиевых соединений протекает гораздо легче; продукт реакции — нейтральный метиленпиран — часто удается выделить, если при атоме углерода, подвергающемся депротонированию, имеется подходящий заместитель, например карбонильная или нитрильная группа [28] (схемы 17, 18).

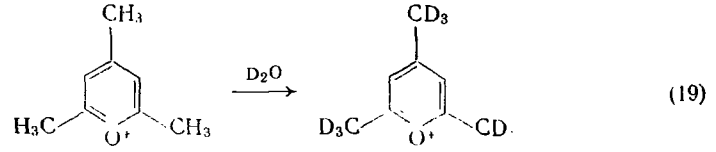


(17)

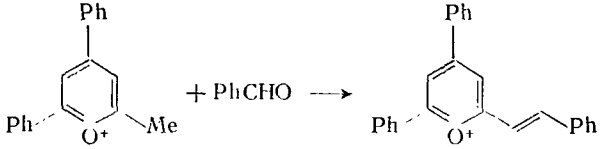


(18)

Однако чаще метиленпиран не может быть выделен, хотя его существование в качестве реакционноспособного интермедиата подтверждается реакциями, происходящими по α-углеродам. Например, атомы водорода в этих положениях могут обмениваться на дейтерий при действии D_2O (схема 19) [29]. Интересно, что скорость обмена атомов водорода метильной группы в положении 4 в десять раз выше, чем скорость обмена атомов водорода метильной группы в положении 2. Реакции конденсации (например, схема 20) [30], вероятно, идут с промежуточным образованием метиленпиранов. Аналогичные реакции наблюдаются также с нитрозо- и фенилдиазониевыми соединениями [31].

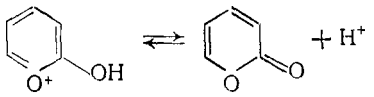


(19)

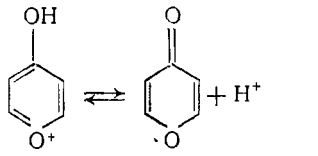


(20)

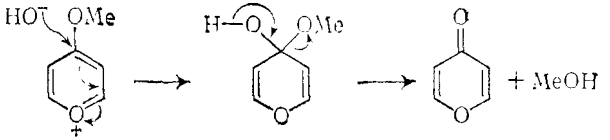
Гидроксипирилиевые соли проявляют такую же способность к таутомерным превращениям, как соответствующие производные пиридина. Так, гидроксильные группы в положениях 2 или 4 легко отщепляют протон с образованием карбонильной группы (схемы 21, 22), причем равновесие сдвинуто в сторону возникающих α- или γ-пиронов, а протонированные формы существуют только в сильнокислой среде. Гидроксильная группа в положении 3 тоже легко депротонируется, но в этом случае образуется бетаин, а не карбонильное соединение.



(21)



(22)



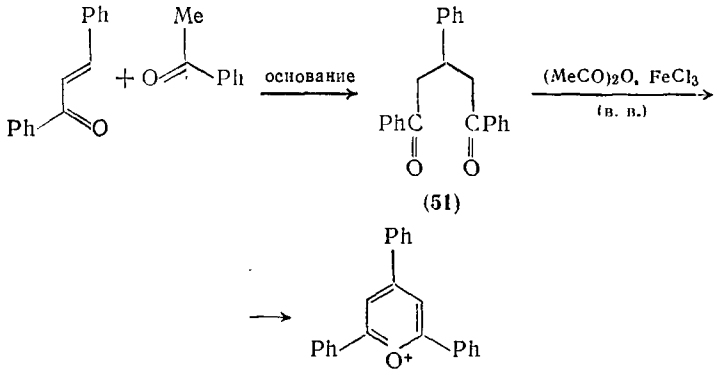
(23)

Интересны также метоксипроизводные пирилиевых соединений. Как и следовало ожидать, 2- и 4-изомеры легко гидролизуются с

образованием соответствующих пиронов [32] как в щелочной, так и в кислой среде. Катализируемая основаниями реакция может включать нуклеофильное присоединение гидроксид-иона к кольцу с последующим элиминированием метоксид-иона (схема 23) или, возможно, непосредственную S_N2 атаку гидроксид-иона по метильной группе. Первый механизм должен наблюдаться в таких ранее отмеченных реакциях, в которых метоксигруппа в положениях 2, 4 или 6 замещается на амино- или тиольную группу.

18.1.2.3. Методы получения солей пирилия

Соли пирилия получают циклизацией предшественников, имеющих цепи из пяти углеродных атомов и несущих подходящие функциональные группы [33]. Большое число синтезов основано на промежуточном образовании 1,5-дикетонов. Углерод-углеродные связи между карбонильными группами могут быть насыщенными, как, например, в соединении (**51**), которое является ключевым интермедиатом в схеме (24) [34]. В этом случае 1,5-дикетон циклизуется в 4*H*-пиран, который быстро окисляется *in situ* с образованием пирилиевого соединения. В условиях, указанных на схеме, окислителем может служить Fe^{III}, хотя было замечено, что окисление может происходить путем переноса гидрид-иона к иону ацилия, образующемуся из уксусного ангидрида. Могут быть использованы и другие окислители, например Ph_3C^+ или молекулярный кислород. Рассматриваемая реакция лучше всего идет в случае 2,4,6-триарилпирилиевых солей, причем арильные группы могут быть различными.

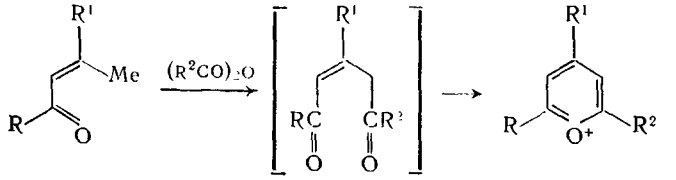


(24)

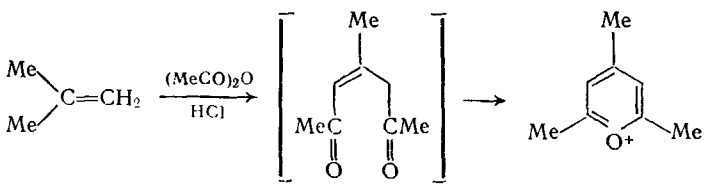
Если одна из углерод-углеродных связей между карбонильными группами в 1,5-дикетоне ненасыщенная, стадия окисления не нужна. Циклизация происходит самопроизвольно в сильнокислой среде.

Необходимые промежуточные соединения могут быть получены различными способами. В наиболее раннем из них использовалось ацилирование α,β-ненасыщенного кетона по γ-углеродному атому;

полученный 1,5-дикетон затем самопроизвольно циклизовался (схема 25). Таким путем можно получать пирилиевые соли, замещенные в положениях 2 и 4 алкильными группами [35]. В более новом способе используют ацилирование алкена (схема 26). Интересно, что хотя ацилирование алкенов изучалось с 1892 г., образование пирилиевых соединений не было обнаружено до 1959 г., поскольку в ранних работах исследовали только продукты, растворимые в органических растворителях, а растворимые в воде пирилиевые соли при обработке реакционных смесей отбрасывались [36]. Этот метод дополняет описанный выше, поскольку он наиболее пригоден для синтеза алкил-, а не арилзамещенных пирилиевых солей [37]. В зависимости от структуры алкена можно получать пирилиевые соли с различными заместителями в положении 4 или с алкильным заместителем в положении 3 либо 5, хотя из-за изомеризации алкена, предшествующей ацилированию, часто получаются сложные смеси.

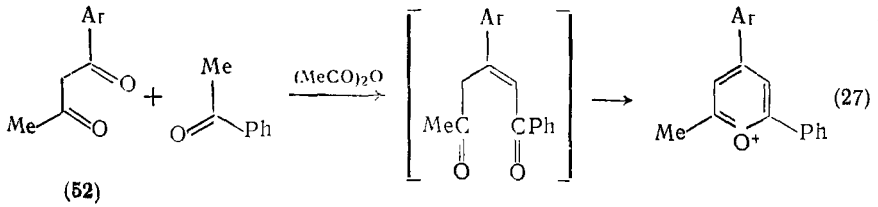


(25)



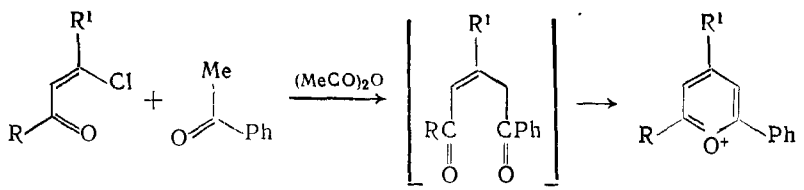
(26)

Для получения подходящего 1,5-дикетона можно использовать также конденсацию β-дикарбонильного субстрата с кетоном (схема 27). В приведенном примере не удалось обнаружить изомер с метильной группой в положении 4, который мог бы получиться в результате образования углерод-углеродной связи по карбонилу, соседнему с метильной группой в соединении (**52**) [21]. В недавно разработанном варианте последней реакции используют хлорвинилкетоны (схема 28) [38]. Хлорвинилкетоны легко получают ацилированием алкинов, и этот путь может быть использован для получения пирилиевых солей с тремя различными заместителями. Вместо метилкетона используют также ацетилены или енамины.



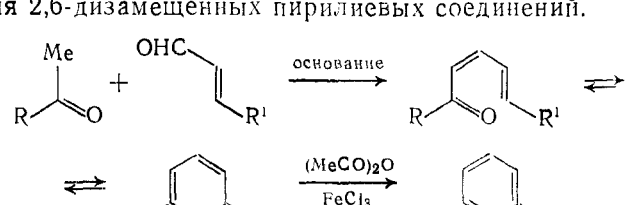
(52)

(27)



(28)

Хотя большинство синтезов пирилиевых солей так или иначе связано с циклизацией 1,5-дикетонов, широкое применение нашел и другой подход. Он основан на циклизации 2,4-диенонов Первоначально образуется 2*H*-пиран, который легко окисляется *in situ* с образованием пирилиевой соли (схема 29) [39]. Необходимые диеноны можно получить конденсацией метилкетонов с ненасыщенными альдегидами. Указанный метод наиболее эффективен, когда заместителями являются арильные группы; он особенно полезен для получения 2,6-дизамещенных пирилиевых соединений.



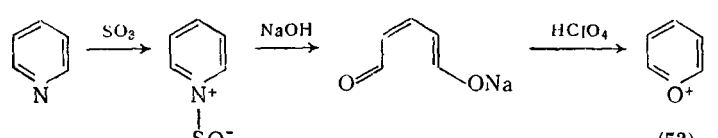
(29)

Поскольку соли пирилия используют в качестве промежуточных соединений в различных синтезах, следует отметить доступность различных замещенных пирилиевых соединений, в частности разнообразных алкил- или арилпроизводных. Большинство описанных выше синтезов наиболее эффективно в случае 2,4,6-тризамещенных, что указывает на повышенную стабильность таких соединений. Соединения с алкильными или арильными заместителями в положениях 3 или 5 также могут быть получены с использованием модификаций этих методов.

Метоксипирилиевые соли легко получают *O*-метилированием α- или γ-пиронов. Их синтезы рассмотрены в последующих разделах.

Наконец, следует иметь в виду, что характер заместителей в первоначально образующихся продуктах синтеза может быть изменен с помощью некоторых описанных ранее реакций. Особого упоминания заслуживает нуклеофильное замещение метоксигруппы в положениях 2 и 4, а также многие реакции, включающие конденсацию по α-углероду алкильной группы, находящейся в положениях 2, 4 или 6. Легкий обмен водорода на дейтерий в этих положениях может быть использован для получения меченых соединений.

В заключение следует упомянуть о том, что труднодоступное родоначальное соединение (53) было синтезировано в 1953 г. (схема 30) [40]. Интересно отметить, что использованная при этом последовательность реакций обратна одному из синтетических превращений пирилиевых солей, которое будет рассмотрено ниже.



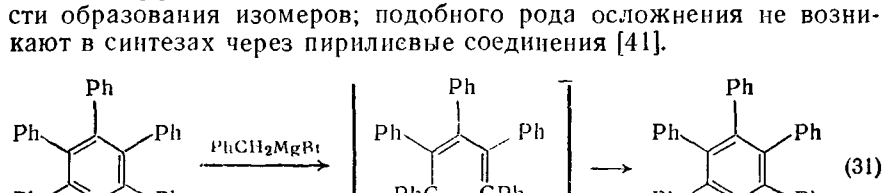
(30)

(53)

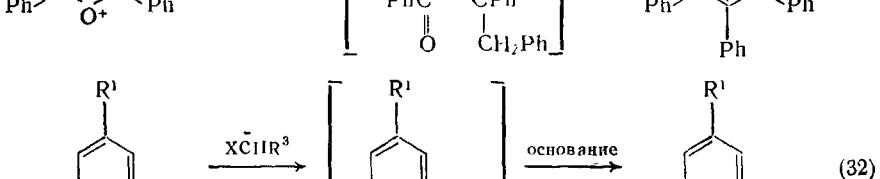
18.1.2.4. Применение солей пирилия в синтезе

Пирилиевые соединения могут найти применение в органическом синтезе. Так, возможна замена атома кислорода на азот с образованием соответствующего производного пиридина (см. схему 8). На практике этот процесс не нашел широкого применения, однако сходные реакции, в которых атом кислорода заменяется на атом серы или фосфора, используются в синтезе.

Большее значение имеют реакции, в которых пирилиевая соль при взаимодействии с карбанионом превращается в замещенный бензол (см., например, схемы 9 и 31). Продукты, образующиеся в обоих приведенных примерах, трудно получить традиционными методами, когда заместители вводятся в уже имеющееся бензольное кольцо с помощью реакций электрофильного замещения. Кроме того, эффективность таких синтезов снижается из-за возможности образования изомеров; подобного рода осложнения не возникают в синтезах через пирилиевые соединения [41].



(31)



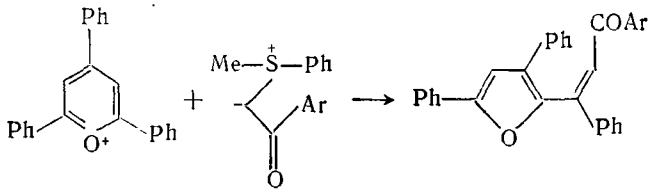
(32)

X = $\overset{+}{P}Ph_3$ $PO(OMe)_2$

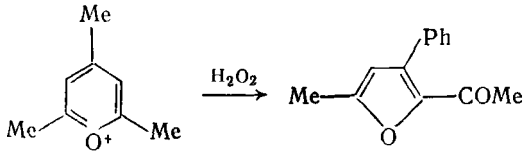
Эффективность этого типа реакций значительно увеличивается, если в реакции с пирилиевыми соединениями участвует реагент Виттига [19, 42] (схема 32).

Иначе протекает реакция с сульфонийилидом, в результате которой образуются фураны (схема 33) [43]; фураны получаются

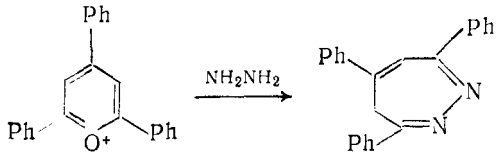
также при окислении пирилиевых солей пероксидом водорода (схема 34) [44].



(33)

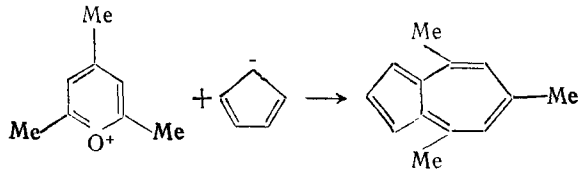


(34)



(54)

(35)



(36)

Из солей пирилия получены также диазепин (**54**) [45] и азулен [46] (схемы 35, 36).

18.1.3. СОЛИ БЕНЗОПИРИЛИЯ

18.1.3.1. Введение

Как уже упоминалось ранее, в зависимости от характера бензаннелирования возможны две изомерные соли бензопирилия (**5**) и (**6**). Их обычно называют солями 1- и 2-бензопирилия, соответственно, хотя все еще употребляются и тривиальные названия — соли хромилия и изохромилия. Система 1-бензопирилия более интересна, во-первых, потому, что она лежит в основе структуры важных растительных пигментов антоцианинов, и, во-вторых, в связи с тем, что гетероцикл в этой системе в результате бензаннелирования существенно отличается по свойствам от простых пирилиевых соединений. 2-Изомер имеет относительно небольшое значение. Он не обладает специфическими свойствами и поэтому будет только вскользь упомянут ниже.

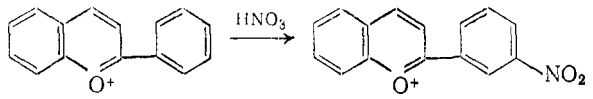
Важное значение имеют два дигидропроизводных 1-бензопирилия — изомерные 2*H*-1-бензопиран (α-хромен) (**55**) и 4*H*-1-бензопиран (γ-хромен) (**56**).



(55) (56)

18.1.3.2. Реакции соединений 1-бензопирилия

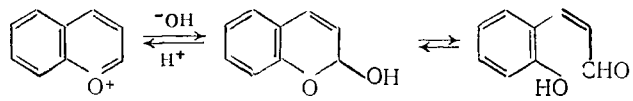
Система 1-бензопирилия инертна к электрофильной атаке, даже направленной в карбоцикл. 2-Фенилзамещенное (**7**) (соль флавилия) подвергается атаке, но только в фенильный заместитель; при его нитровании образуется *мета*-производное (**57**) (схема 37) [47].



(7) (57)

(37)

Однако нуклеофилы легко присоединяются к этой системе. Например, реагенты Гриньяра присоединяются в положения 2 и 4, давая смесь производных 2*H*- и 4*H*-1-бензопирана [48]. Присоединение гидроксид-иона в положение 2 дает 2*H*-1-бензопиранол-1 (**58**), который находится в равновесии с ациклическим изомером (**59**) (схема 38). При добавлении сильной кислоты бензопирилиевая соль регенерируется. Однако длительная обработка щелочью приводит к гидролитическому расщеплению α,β-непредельного альдегида.

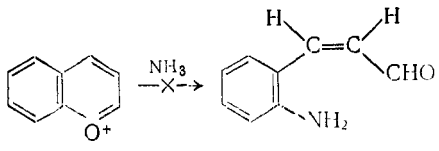


(58) (59)

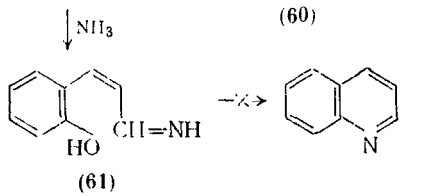
(38)

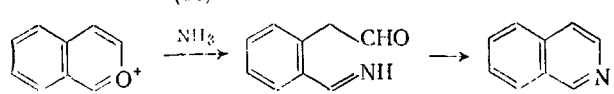
Рассмотренные выше реакции бензаннелированного соединения аналогичны превращениям простых пирилиевых солей. Различия между ними проявляются в реакциях с аммиаком или первичными аминами. Типичное поведение соли 1-бензопирилия показано на схеме (39). Реакция останавливается на стадии образования производного с раскрытым циклом (**61**); рециклизация с образованием азотистого аналога пирилиевой соли (в данном случае, хинолина) не происходит [49]. Причина этого двоякая. Во-первых, атака нуклеофила происходит только по одному из двух положений, соседних с кислородом; атака по второму из этих положений, при которой мог бы образоваться аминоальдегид (**60**) неблагоприятна, так как она привела бы к временному нарушению π-системы карбоцикла. Во-вторых, рециклизация соединения (**61**) также временно

нарушала бы эту π-систему и поэтому реакция, характерная для простой пирилиевой соли, не наблюдается. Подобные ограничения отсутствуют в системе 2-бензопирилия, взаимодействие которой с аммиаком приводит к быстрому образованию соответствующего изохинолина (схема 40) [50].



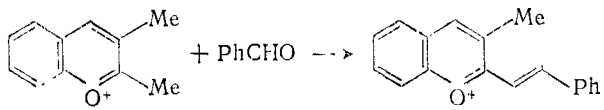
(39)





(40)

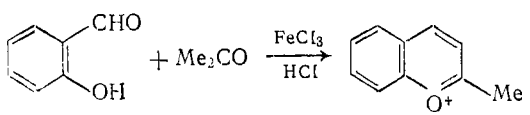
Алкильные заместители в положениях 2 и 4 активированы так же, как в простых пирилиевых соединениях (см., например, схему 41) [51].



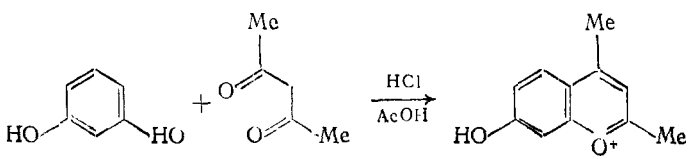
(41)

18.1.3.3. Методы получения солей 1-бензопирилия

Для синтеза соединений 1-бензопирилия обычно используют два пути (схемы 42, 43) [52]. Оба тесно связаны с описанным ранее синтезом простых пирилиевых соединений (см. схему 27), который дает удовлетворительные результаты только в случае высокореакционноспособного арильного кольца, например, в многоатомном феноле или нафтоле.



(42)



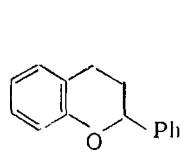
(43)

18.1.4. АНТОЦИАНИНЫ

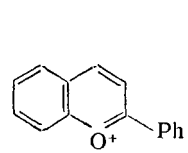
18.1.4.1. Введение

Антоцианины (антоцианы) являются производными флавилиевой соли (**63**) и, следовательно, принадлежат к семейству природных флавоноидов, в основе структуры которых лежит система флавана (**62**). Они ярко окрашены и их присутствием обусловлена красная и голубая окраска плодов и цветов. Родственные по строению флавоны окрашены в желтый цвет, и, таким образом, этот класс соединений вносит в палитру природы все три основных цвета. В лепестках некоторых цветов содержание антоцианинов составляет 25 % (от сухой массы).

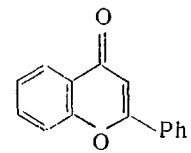
Соль флавилия (**63**) по степени окисления занимает промежуточное положение между флаваном (**62**) и более глубоко окисленным флавоном (**64**). Флавоны будут обсуждены позже. Здесь мы коснемся только химии флавилиевых солей, которые лучше рассматривать как отдельную группу, поскольку они имеют специфические свойства.



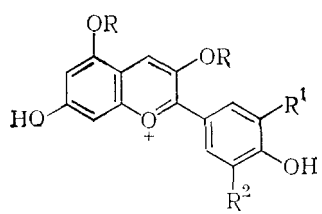
(**62**)



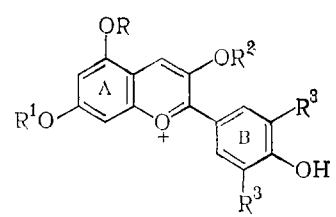
(**63**)



(**64**)



(**65**) R^1=H, R^2=OH
(**67**) R^1=R^2=H
(**68**) R^1=R^2=OH
R= глюкозил



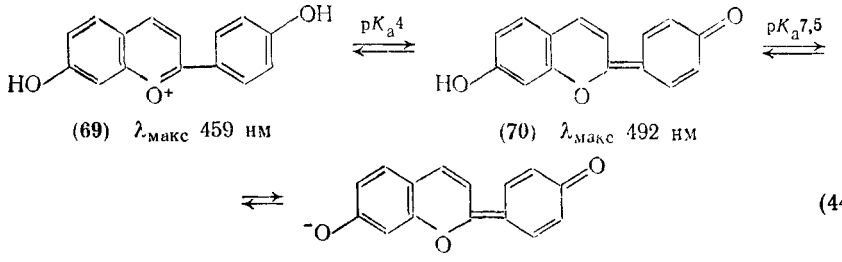
(**66**) R=H, гликозил;
R^1=H, Me; R^2= гликозил;
R^3=H, OH, OMe

Антоцианины всегда сильно оксигенированы, т. е. несут большое число свободных или замещенных гидроксильных групп, что можно видеть из структуры цианина (**65**) (красного красящего вещества, присутствующего в георгинах и розах) и структуры (**66**), отражающих основные типы замещенных антоцианинов, обычно встречающихся в природе [53]. Различные типы оксигенирования в двух циклах отражают смешанный путь биосинтеза флавоноидов: в кольце А, возникающем из ацетата через поликетид, кислородсодержащие заместители расположены у атомов С-5 и С-7 (через

один атом углерода); наличие кислородсодержащих заместителей в кольце В у соседних углеродных атомов характерно для биосинтеза из эфира шикимовой кислоты [54]. Обсудим теперь закономерности образования производных по гидроксильным группам в разных положениях. Заметим, что гликозилирование протекает по гидроксильной группе в положении 3 (и иногда в положении 5); сахарами обычно являются глюкоза, рамноза или галактоза. Метилированию обычно подвергаются гидроксильные группы в положениях 3′ и 5′, реже — в положении 7 и никогда — в положении 4′; в положении 4′ всегда имеется свободный гидроксил, который играет первостепенную роль в красящих свойствах антоцианинов.

Тип оксигенирования оказывает заметное влияние на цвет соли флавилия. Так, при возрастании числа кислородных заместителей с трех в пеларгонине (**67**) до шести в дельфинине (68) красная окраска переходит в иссиня-красную.

Еще более поразительны изменения окраски одного и того же антоцианина при изменениях среды. Влияние изменений pH изучено на модельном соединении (**69**), которое имеет ключевую гидроксильную группу в положении 4′ [55]. Эта группа имеет ярко выраженные кислотные свойства (pK_a4). В сильнокислой среде рассматриваемое соединение существует главным образом в форме катиона, но с повышением pH происходит депротонирование гидроксильной группы и образуется нейтральное производное (**70**) (схема 44). Оно имеет более развитую хромофорную систему и поглощает в более длинноволновой области. При дальнейшем росте pH депротонированию подвергается вторая гидроксильная группа ($pK_a7{,}5$) и образуется соединение (**71**), которое поглощает при еще большей длине волны. Такие же изменения в случае антоцианина сопровождаются изменением окраски от красной до синей, что позволяет понять, как одни и те же антоцианиновые пигменты могут быть ответственными за красный цвет розы и синий цвет василька.



(**69**) $\lambda_{макс}$ 459 нм (**70**) $\lambda_{макс}$ 492 нм (**71**) $\lambda_{макс}$ 537 нм (44)

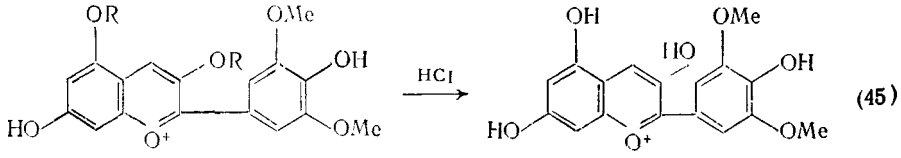
Однако pH сока растения — не единственный фактор, определяющий окраску антоцианинов в лепестках цветка. Изменения в окраске могут вызвать ионы металлов, например Fe^{III}, если кольцо В имеет, как это часто бывает, две соседние свободные гидроксильные группы, способные к образованию хелата. Есть также

основание полагать, что на окраску пигмента могут влиять другие вещества, присутствующие в клетке, например таннины.

Каким бы ни было объяснение этих удивительных изменений в цвете, нельзя отрицать, что природа создала поразительно экономную систему окрашивания цветов. К сожалению, антоцианины нестойки и время их жизни очень мало. Не представляя серьезного неудобства в скоротечной жизни цветка, это свойство исключило использование солей флавилия в красильном производстве.

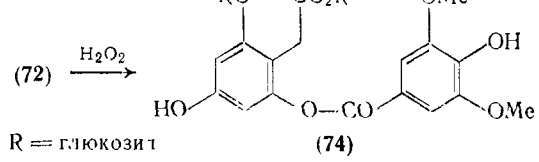
18.1.4.2. Классические методы установления строения

Основная причина неустойчивости флавилиевой системы заключается в чувствительности гетероцикла к гидролитическому расщеплению. Эта реакция широко используется химиками при исследовании строения. Сначала мягким кислотным гидролизом отщепляют остатки сахаров и получают агликоны, называемые антоцианидинами. Например, мальвин (**72**) превращается в мальвидин (**73**) (схема 45). Последующее щелочное расщепление антоцианидина приводит к образованию из кольца А флороглюцина, а из кольца В — замещенной бензойной кислоты, которая может быть идентифицирована обычным путем [56].



(**72**) R = глюкозил (**73**) (45)

Другим методом деградации, играющим важную роль в изучении структуры, является окислительное расщепление гетероцикла пероксидом водорода. Например, мальвин дает сложный эфир (**74**) — мальвон (схема 46). Проводя дальнейшую деградацию этого продукта, можно установить положения гликозидных остатков в исходном антоцианине [57].

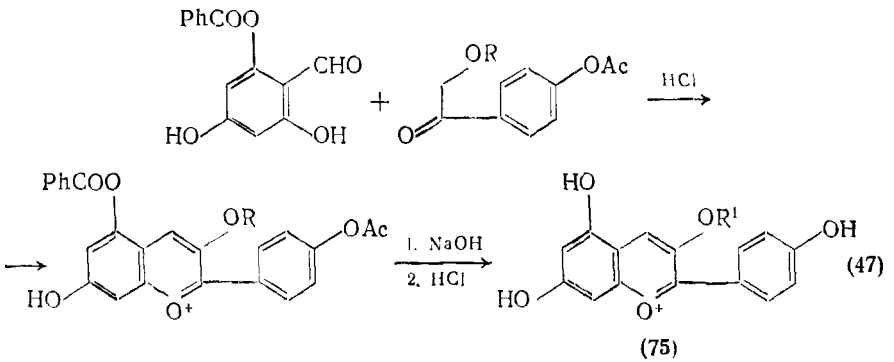


R = глюкозил (**74**) (46)

18.1.4.3. Методы получения антоцианинов

Лучшим путем синтеза солей флавилия является модификация синтеза бензонирилиевых солей (см. схему 42), в которой вместо

ацетона используют ацетофеноны. Этот путь был применен Робинсоном для синтеза антоцианинов. Его первым успехом был синтез каллистефина (**75**) (схема 47) [58]. В качестве защитных групп использовали сложноэфирные группы, поскольку их можно избирательно омылять щелочью, не затрагивая гликозидную связь.



(**75**) (47)

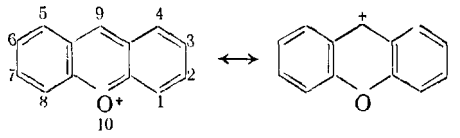
R = тетраацетилглюкозил; R^1 = глюкозил

18.1.5. СОЛИ КСАНТИЛИЯ

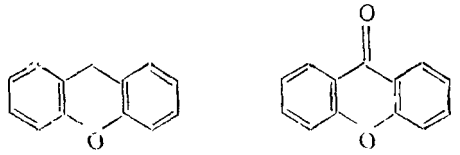
18.1.5.1. Введение

Соль ксантилия, например (**76**), можно рассматривать как пирилиевую соль с дважды бензаннелированным гетероциклом. Расширенная сопряженная система позволяет написать много канонических форм, одной из которых является (**77**). Химические сдвиги сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C ксантилиевых солей согласуются с весьма существенной делокализацией положительного заряда [59].

Важными соединениями, родственными солям ксантилия, являются ксантен (**78**) (эквивалентен 4*H*-пирану) и ксантон (**79**) (соответствует γ-пирону).



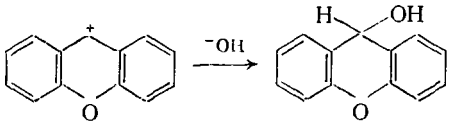
(**76**) (**77**)



(**78**) (**79**)

18.1.5.2. Свойства солей ксантилия [60]

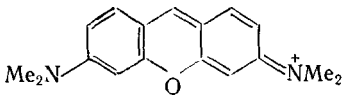
Соли ксантилия заметно отличаются по свойствам от простых солей пирилия и напоминают триарилметил-катион; их даже лучше рассматривать как соединения, имеющие строение карбениевого иона (**77**), а не оксониевого иона (**76**).



(**77**) (**80**) (48)

Так, атака нуклеофилами, например гидроксид-ионом, направляется исключительно в положение 9 с образованием в этом случае ксантгидрола (**80**) (схема 48). Инертность положений, соседних с кислородом (эквивалентных положениям 2 и 6 простой пирилиевой соли), уже обсуждалась в связи с солями бензопирилия. Одним из следствий указанной инертности является отсутствие реакций расщепления гетероцикла. Однако, как ни парадоксально, ксантилиевый ион гораздо менее устойчив, чем простые пирилиевые соединения, и существует как таковой только в присутствии сильной кислоты; в водном растворе устойчивой частицей является обычно сольватированное производное (**80**). За этой реакцией можно следить по изменениям в видимом спектре: катион, в зависимости от типа замещения, имеет желтую или красную окраску, а аддукт бесцветен.

Образованию катиона благоприятствует наличие в карбоцикле подходящих заместителей, в частности, диметиламино- и гидроксигрупп. Поэтому некоторые производные этого типа ранее использовали как красители, например пиронин G (**81**).



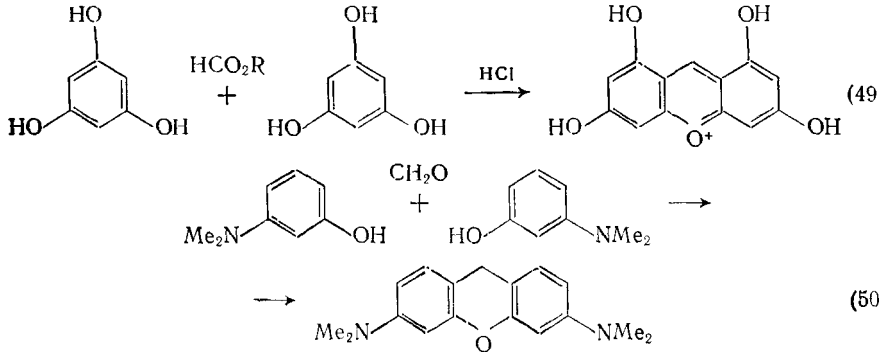
(**81**)

Гидроксигруппа ксантгидрола легко замещается нуклеофилами, по-видимому, по механизму S_N1, в котором ксантилиевый ион образуется как интермедиат. Ксантгидрол также легко окисляется с образованием ксантона.

18.1.5.3. Методы получения солей ксантилия

Наиболее важны синтезы соединений, нашедших применение как красители. В реакции обычно участвуют две молекулы фенола и источник одноуглеродного фрагмента, например эфир муравьиной кислоты (схема 49) или формальдегид (схема 50). Промежуточный ксанген, образующийся при реакции с формальдегидом,

легко окисляется до соответствующей соли ксантилия (в данном случае — до пиронина G).



18.1.6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характерной реакцией соединений пирилия является присоединение нуклеофила к гетероциклу. В простых пирилиевых солях атака происходит, главным образом, в положения, соседние с кислородом, что сопровождается расщеплением цикла; эта реакция подавлена в месте бензаннелирования.

В последние годы очень активно изучались две области химии пирилия. Во-первых, большое внимание было уделено использованию пирилиевых солей в синтезе, в основном в синтезе гетероциклических соединений и производных бензола. Во-вторых, возрос интерес к фотохимии пирилиевых соединений. Несмотря на то что сделано пока еще мало, тем не менее получены интересные результаты и есть надежда, что в будущем их будет больше.

Главным фактором, ограничивающим исследования в области химии пирилия, является то, что достаточно доступны лишь 2-, 4- и 6-замещенные. Поэтому важной задачей представляется поиск более гибких методов синтеза пирилиевых солей. Более подробные сведения о пирилиевых соединениях содержатся в обзорах [33, 61—63] *.

ЛИТЕРАТУРА

1. *A. Baeyer and V. Villiger*, Ber., 1901, **34**, 2679.
2. *F. Kehrmann and A. Duttenhöfer*, Ber., 1906, **39**, 1299.
3. *G. Schwarzenbach and K. Lutz*, Helv. Chim. Acta, 1940, **23**, 1147.
4. *I. Degani, R. Fochi, and C. Vincenzi*, Gazzetta, 1964, **94**, 203.
5. *K. Dimroth, W. Kinzbach, and M. Soyka*, Chem. Ber., 1966, **99**, 2351.

* Современному состоянию химии солей пирилия посвящена монография *A. T. Balaban, A. Dinculescu, G. N. Dorofeenko, G. W. Fischer, A. V. Koblik, V. V. Mezheritskii, W. Schroth.* Pyrilium Salts: Syntheses, Reaction and Physical Properties. Adv. Heterocycl. Chem., Suppl. 2. N. Y., Acad. Press, 1982. — *Прим. перев.*

50. *A. T. Potts and R. Robinson*, J. Chem. Soc., 1955, 2675.

6. *A. T. Balaban, G. R. Bedford, and A. R. Katritzky*, J. Chem. Soc., 1964, 1946.
7. *F. Kröhnke and K. Dickoré*, Chem. Ber., 1959, **92**, 46.
8. *K. Dimroth and K. H. Wolf*, Angew. Chem., 1960, **72**, 777.
9. *E. N. Marvell, G. Caple, T. A. Gosink, and G. Zimmer*, J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 619.
10. *R. Lombard and A. Kress*, Bull. Soc. chim. France, 1960, 1528.
11. *G. Köbrich and D. Wunder*, Annalen, 1962, **654**, 131.
12. *A. T. Balaban, T. H. Crawford, and R. H. Wiley*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 879.
13. *G. Rio and Y. Fellion*, Tetrahedron Letters, 1962, 1213.
14. *A. T. Balaban, G. Mihai, and C. D. Nenitzescu*, Tetrahedron, 1962, **18**, 257.
15. *R. Lombard and J. P. Stephan*, Bull. Soc. chim. France, 1957, 1369.
16. *R. Wizinger and R. Ulrich*, Helv. Chim. Acta, 1956, **39**, 207.
17. *L. Mark*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1966, **5**, 846.
18. *K. Dimroth, G. Bräuninger, and G. Neubauer*, Chem. Ber., 1957, **90**, 1634, 1668.
19. *R. M. Anker and A. H. Cook*, J. Chem. Soc., 1946, 117.
20. *E. Gârd, I. I. Stănoiu, F. Chiraleu, and A. T. Balaban*, Rev. Roumaine Chim., 1969, **14**, 247.
21. *R. J. W. Le Fevre and J. Pearson*, J. Chem. Soc., 1933, 1197.
22. *J. A. Barltrop, K. Dawes, A. C. Day, and A. J. H. Summers*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 1240.
23. *J. A. Barltrop, K. Dawes, A. C. Day, S. J. Nuttall, and A. J. H. Summers*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 410.
24. *J. A. Barltrop, K. Dawes, A. C. Day and A. J. H. Summers*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 2406.
25. *J. W. Pavlik and J. Kwong*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 7914.
26. *J. W. Pavlik and E. L. Clennan*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 1697.
27а. *A. Schönberg*, 'Preparative Organic Photochemistry', Springer-Verlag, Berlin, 1968, p. 409.
27б. *R. O. Kan*, 'Organic Photochemistry', McGraw-Hill, New York, 1966, p. 132.
27в. *N. R. Bertoniere and G. W. Griffin*, in 'Organic Photochemistry', ed. O. L. Chapman, Dekker, New York, 1973, vol. 3, chapter 2.
28. *J. A. Van Allan, G. A. Reynolds, and D. P. Meier*, J. Org. Chem., 1968, **83**, 4418.
29. *E. Gard, A. Vasilescu, G. D. Mateescu, and A. T. Balaban*, J. Labelled Compounds, 1967, **3**, 196.
30. *W. Schneider*, Annalen, 1923, **432**, 297.
31. *N. V. Khromov-Borisov and L. A. Gavrilova*, Zhur. obschchei Khim., 1962, **32**, 3211 [*Н. В. Хромов-Борисов, Л. А. Гаврилова*, ЖОХ, 1962, **32**, 3211]
32. *A. Baeyer*, Ber., 1910, **43**, 2337.
33. *A. T. Balaban, W. Schroth, and G. Fischer*, Adv. Heterocyclic Chem., 1969, **10**, 249.
34. *W. Dilthey*, J. prakt. Chem., 1916, **94**, 53.
35. *W. Schneider and A. Sack*, Ber., 1923, **56**, 1786.
36. *A. T. Balaban and C. D. Nenitzescu*, Annalen, 1959, **625**, 66.
37. *A. T. Balaban and C. D. Nenitzescu*, Org. Synth., 1964, **44**, 98.
38. *G. Fischer and W. Schroth*, Z. Chem., 1963, **3**, 266.
39. *W. Dilthey*, Ber., 1917, **50**, 1008.
40. *F. Klages and H. Träger*, Chem. Ber., 1953, **86**, 1327.
41. *K. Dimroth, K. H. Wolf, and H. Kroke*, Annalen, 1964, **678**, 183.
42. *G. Märkl*, Angew. Chem., 1962, **74**, 696.
43. *A. R. Katritzky, S. Q. A. Rizvi, and J. W. Suwinski*, J. C. S. Perkin **I**, 1975, 2489.
44. *A. T. Balaban and C. D. Nenitzescu*, Chem. Ber., 1960, **93**, 599.
45. *A. T. Balaban*, Tetrahedron, 1970, **26**, 739.
46. *K. Hafner and H. Kaiser*, Annalen, 1958, **618**, 140.
47. *R. J. W. Le Fevre*, J. Chem. Soc., 1929, 2771.
48. *A. Löwenhein*, Ber., 1924, **57**, 1517.
49. *H. R. Hensel*, Annalen, 1958, **611**, 97.

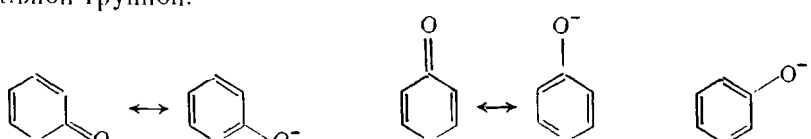
51. *I. M. Heilbron H. Barnes, and R. A. Morton*, J. Chem. Soc., 1923, **123**, 2559.
52 *S. Wawzonek, in* 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1951, vol 2, chapter 9.
55a. *K. Hayashi, in* 'The Chemistry of Flavonoid Compounds', ed. T. A. Geissman, Pergamon Press, Oxford, 1962, chapter 9.
55б. *F. M. Dean*, 'Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds', Butterworths, London, 1963, chapter 13
54. *J. H. Richards and J. B. Hendrickson*, 'The Biosynthesis of Steroids, Terpenes, and Acetogenins', Benjamin, New York, 1964, p. 160.
55. *H. Kuhn and W. Sperling*, Experientia, 1960, **16**, 237.
56. *P. Karrer and R. Widmer*. Helv. Chim. Acta. 1927, **10**, 5
57. *P. Karrer, R. Widmer, A. Helfenstein, W. Hürliman, O. Nievergelt*, and *P. Monsarrat-Thoms*, Helv. Chim. Acta, 1927, **10**, 729.
58a. *A. Robertson and R. Robinson*, J. Chem. Soc., 1928, 1460.
58б. *P. V. Nair and R. Robinson*, J. Chem. Soc., 1934, 1611.
59. *E. Dradi and G. Gatti*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 5472.
60. *S. Wawzonek*, in 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1951, vol. 2, p. 472. [*С. Вавзонек* — В кн.: Гетероциклические соединения./Под ред. Р. Эльдерфилда. Пер. с англ. М., Издатинлит, 1954. Т. 2. См. с. 351].
61 *N. Campbell*, in 'Chemistry of Carbon Compounds', ed. E. H. Rodd, Elsevier, Amsterdam, 1959, vol. 4B, chapter 8, pp. 966—983.
62. *H. Perst*, 'Oxonium Ions in Organic Chemistry', Verlag Chemie, Weinheim, 1971.
63. *S. Wawzonek*, in 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1951, vol. 2, p. 277 [*С. Вавзонек* — В кн.: Гетероциклические соединения./Под ред. Р. Эльдерфилда. Пер. с англ. М., Издатинлит, 1954. Т. 2. См. с. 215].

18.2. α-ПИРОНЫ И КУМАРИНЫ

Дж. СТАУНТОН (University of Cambridge)

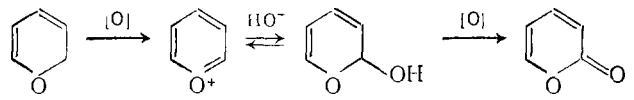
18.2.1. ВВЕДЕНИЕ

Пироны, как и соли пирилия, имеют шестичленный гетероцикл, содержащий один атом кислорода и пять *sp*-гибридизованных атомов углерода. Пироны можно представить как карбонилсодержащие соединения. При этом возможны два изомера, (**1**) и (**2**), для которых далее будут употребляться их тривиальные названия — α-пирон и γ-пирон, соответственно; для α-пирона и γ-пирона общеупотребительны также названия 2*H*-пирон (2*H*-пиранон-2) и 4*H*-пирон (4*H*-пиранон-4), соответственно. Для каждого изомера имеется альтернативная каноническая форма пирилиевого бетаина. Отметим, что для бетаина (**3**), у которого кислородный заместитель находится в положении 3, нельзя написать формулу с карбонильной группой.



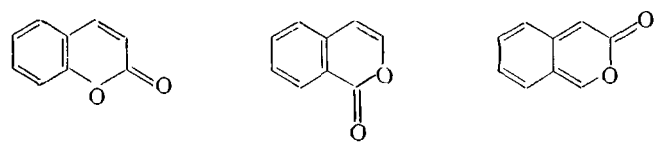
(**1**) (**1a**) (**2**) (**2a**) (**3**)

Взаимоотношения пиронов и пирилиевых солей показаны на схеме (**1**), которая демонстрирует постепенное повышение степени оксигенирования при переходе от 2*H*-пирана (**4**) через пирилиевую соль (**5**) или 2*H*-пиранол (**6**) к 2*H*-пиранону (α-пирону) (**1**). Однако следует иметь в виду, что это только формальное родство, а на практике нельзя осуществить эффективное превращение пирилиевого соединения в пирон.

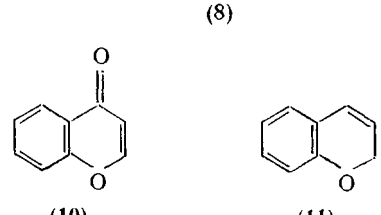


(**4**) (**5**) (**6**) (**1**) **(1)**

В этой главе рассмотрены только α-пироны; заметно отличающиеся от них по химическим свойствам γ-пироны описаны в гл. 18.3. Интересны также бензаннелированные пироны, для которых возможны четыре типа структур: (**7**), (**8**), (**9**) и (**10**). Хромон (**10**) является производным γ-пирона и поэтому будет рассмотрен позже. Из первых трех, представляющих собой производные α-пирона, рассмотрена лишь система кумарина (**7**). Кумарины заслуживают подробного обсуждения, так как многие из них представляют интерес как физиологически активные соединения, кроме того, они обладают специфическими свойствами, отличными от свойств простых пиронов. Система изокумарина (**8**) встречается во многих интересных соединениях, но по свойствам гетероцикла она не настолько отличается от простых пиронов, чтобы это требовало специального обсуждения [1]. Значение третьего изомера (**9**) относительно невелико.



(**7**) (**8**) (**9**)



(**10**) (**11**)

Для пирановых аналогов кумаринов (**11**) обычно все еще используются тривиальные названия — α-хромены (2*H*-1-бензопираны).

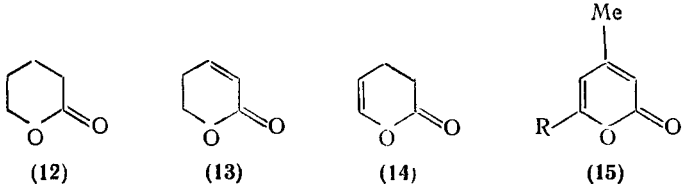
18.2.2. α-ПИРОНЫ

18.2.2.1. Свойства гетероцикла

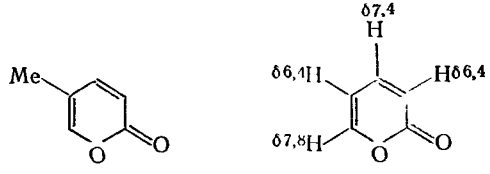
При рассмотрении химии пирона в целом возникает вопрос: является ли он ненасыщенным или ароматическим соединением? В бетаиновых структурах (**1а**) и (**2а**) отражена потенциальная ароматичность, что подчеркивается связью системы пирона с системой пирилия, обсужденной в предыдущей главе.

На поставленный вопрос в случае α- и γ-пиронов не может быть дан однозначный ответ. Соединения обоих типов способны как к реакциям, характерным для алкенов, так и к реакциям, присущим аренам. Однако для α-пирона предпочтительны реакции первого типа, и этот гетероцикл можно рассматривать скорее как ненасыщенный лактон, чем как пирилиевый бетаин.

Так, в ИК-спектрах ряда пиронов общей формулы (**15**) полоса поглощения карбонильной группы (в растворе CCl_4) находится в области 1736—1730 $см^{-1}$, что приблизительно соответствует значениям, типичным для несомненно алифатических моделей (**12**; 1740—1730 $см^{-1}$), (**13**; 1710 $см^{-1}$) и (**14**; 1775—1770 $см^{-1}$); ожидаемое значение для пирилиевых бетаинов было бы значительно ниже [2]. УФ-Спектры α-пиронов, например соединения (**16**), тоже согласуются с алифатической моделью [3].



(**12**) (**13**) (**14**) (**15**)



(**16**) (**17**)

$\lambda_{макс}$ 295 нм (ε 5000)

Данные спектров ЯМР α-пиронов позволяют судить об электронной структуре гетероцикла. Так, в спектре ПМР соединения (**17**) сигналы протонов находятся в области, характерной для олефинов; сдвиг в область слабого поля, который позволил бы предположить наличие значительного кольцевого тока, не проявляется [4]. Химические сдвиги сигналов углеродов цикла для ряда α-пиронов приведены в табл. 18.2.1. В случае α-пирона наблюдаются существенные смещения в более слабое поле сигналов С-4 и С-6 по сравнению с С-3 и С-5, что согласуется со значительной степенью

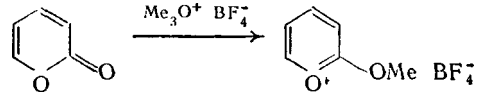
Таблица 18.2.1. Химические сдвиги сигналов атомов углерода цикла α-пиронов в спектрах ЯМР ^{13}C ($в\ CDCl_3$; относительно Me_4Si) [4а]

Соединение	Химический сдвиг, $млн^{-1}$				
	С-2	С-3	С-4	С-5	С-6
Пирон-2 [а]	162,0	116,7	144,3	106,8	153,3
Пирон-2	—	117,0	142,8	106,0	152,0
4-Метилпирон-2	161,8	113,7	156,1	109,3	151,1
3-Метоксипирон-2	158,6	145,9	112,9	106,0	142,9
5-Метилпирон-2	161,2	115,7	146,5	114,7	148,0
6-Метилпирон-2	162,0	112,6	144,1	103,4	162,9
6-Метил-4-метоксипирон-2	162,1	87,3	171,4	100,3	164,6
4,6-Дифенилпирон-2	160,3	109,1	155,5	101,2	162,5
Кумарин	160,4	116,4	143,4	(118,7) [б]	(153,8) [в]

[а] В $[^2H_6]$ацетоне. [б] Для С-4а. [в] Для С-8а.

локализации положительного заряда в этих положениях. Другая интересная особенность выявляется при сравнении спектров 6-метил- и 6-метил-4-метоксипиронов-2: сигналы атомов С-3 и С-5 смещаются в сильное поле вследствие введения метоксигруппы в положение 4, но смещение для С-3 (25,3 $млн^{-1}$) значительно больше, чем для С-5 (3,1 $млн^{-1}$). Это свидетельствует о том, что связь между С-4 и С-3 по своему характеру значительно ближе к двойной, чем связь между С-4 и С-5, как и можно было бы ожидать от алифатической системы.

Однако в некоторых реакциях α-пирона проявляется его ароматический характер. Карбонильный кислород обладает повышенной нуклеофильностью, и при действии таких сильных метилирующих агентов, как тетрафторборат триметилоксония или метилфторсульфонат, образуются производные пирилия [5—7] (схема 2).



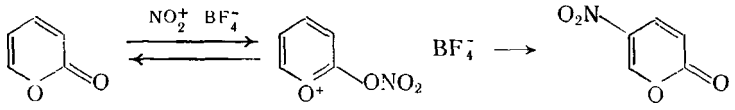
(2)

(**18**)

Интересно отметить, что в результате этого превращения в спектре ЯМР все сигналы протонов гетероцикла смещаются приблизительно на 1 $млн^{-1}$ в слабое поле: в спектре пирилиевой соли (**18**), снятом в CD_3CN, имеются два мультиплета при δ 7,5 и 8,6.

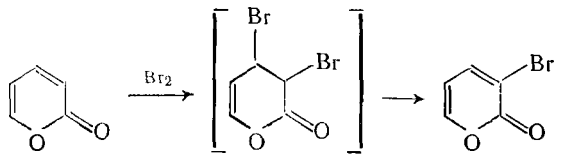
Потенциальный ароматический характер α-пиронового цикла проявляется также в ряде реакций электрофильного замещения. Так, это кольцо может нитроваться [5], сульфироваться [8] и галогенироваться [9], причем в каждом случае замещение происходит в положение 3 или 5. Ход реакции нитрования (схема 3) контролировался с помощью спектров ЯМР. При добавлении к раствору

пирона нитрующего агента наблюдался немедленный сдвиг сигналов протонов в слабое поле. Это изменение связано с образованием *O*-нитропирилиевой соли (**19**), сигналы которой медленно исчезали и на смену им появлялись сигналы продукта (**20**).



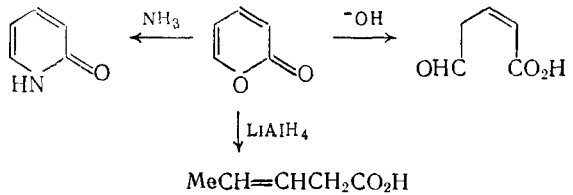
(19) (20) (3)

Электрофильная атака протекает легче при наличии алкильных заместителей в пироновом цикле, особенно благоприятно присутствие гидроксильной группы в положении 4. Однако в отсутствие такой активации электрофильное замещение идет лишь в жестких условиях, и вопрос о том, происходит ли присоединение или замещение, требует детального рассмотрения, как, например, в случае бромирования (схема 4). Хотя конечный продукт (**22**) соответствует электрофильному замещению, на самом деле он образуется через промежуточный дибромид (**21**), являющийся продуктом электрофильного присоединения.



(21) (22) (4)

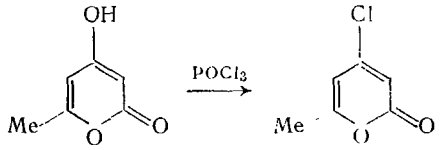
Пироновый цикл устойчив к электрофильной атаке, однако он поразительно легко взаимодействует с нуклеофилами. Реагенты этого типа присоединяются в положения 2, 4 или 6, причем сильные нуклеофилы атакуют преимущественно положение 2, а слабые — положение 6 [10] (схема 5) [11].



(5)

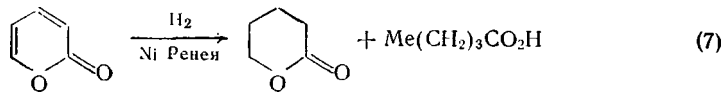
Как правило, нуклеофильное присоединение сопровождается расщеплением гетероцикла. Практическое значение имеет реакция с аммиаком, при которой расщепление цикла сопровождается рециклизацией с образованием пиридона, что напоминает одно из характерных превращений пирилиевых соединений.

Возможно, что замещение гидроксильной группы на хлор действием $POCl_3$ (схема 6) происходит путем нуклеофильного присоединения хлора в положение 4 с последующим отщеплением кислородсодержащего заместителя в виде производного фосфорной кислоты [12]. Это превращение аналогично реакциям нуклеофильного замещения в ряду пирилиевых соединений, протекающим в положения 2 и 4. Однако те же реакции можно с равным основанием рассматривать как присоединение по Михаэлю к ненасыщенному карбонильному соединению. Таким образом, с их помощью нельзя получить ответ на основной вопрос о соотношении ароматических и алифатических свойств пиронового кольца.



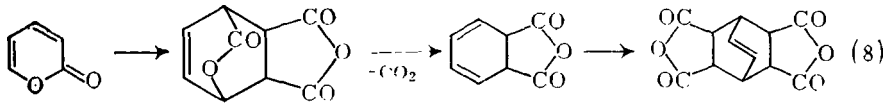
(6)

Характерные для олефинов свойства пиронового цикла проявляются в его способности к каталитическому восстановлению в присутствии никеля Ренея. Гидрирование соединения (**23**) (схема 7) приводит к смеси валериановой кислоты (**24**) и δ-валеролактона (**25**) [3].

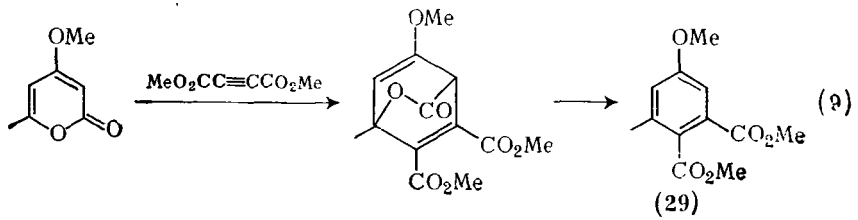


(23) (25) (24) (7)

Преимущественно ненасыщенный характер α-пиронового кольца подтверждается его способностью выступать в роли диена в реакциях Дильса — Альдера, например при взаимодействии с малеиновым ангидридом (схема 8). Присоединение первой молекулы диенофила приводит к соединению (**26**), которое легко подвергается перициклическому декарбоксилированию с образованием нового диена (**27**), реагирующего далее со второй молекулой диенофила и образующего конечный продукт (**28**) [13].



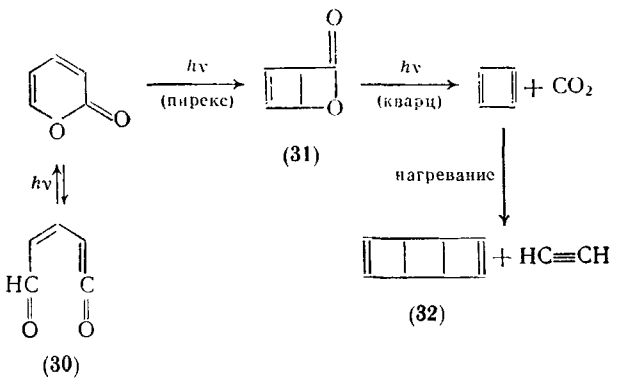
(26) (27) (28) (8)



(29) (9)

Аналогично присоединяется диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты (схема 9), но в этом случае продуктом декарбоксилирования является производное бензола (**29**), и поэтому присоединение второй молекулы диенофила не происходит. Эта реакция была использована как метод определения типа замещения в пироновых циклах [14]. Она находит интересное применение в синтезе [15].

α-Пироны могут подвергаться разнообразным фотохимическим реакциям. С помощью одной из них удалось осуществить синтез циклобутадиена (схема 10). Это превращение исследовано очень подробно [16].

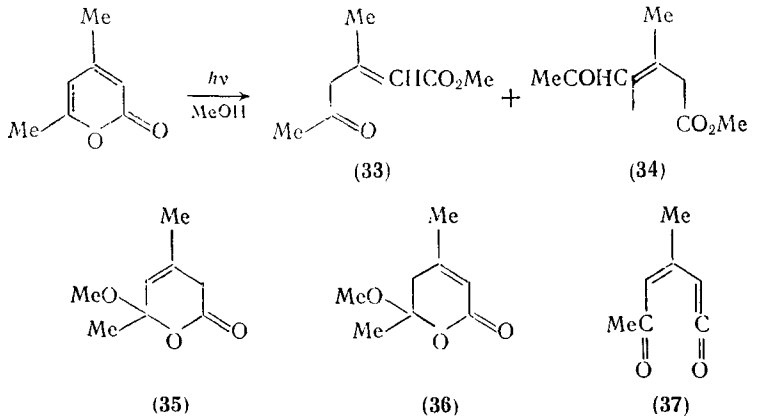


(10)

Рассматриваемую реакцию лучше всего проводить в аргоновой матрице при температуре 8—20 К. Облучение в посуде из пирекса приводит к быстрому фотолизу гетероцикла с образованием кетена (**30**), который при низких температурах существует в виде нескольких не превращающихся друг в друга поворотных изомеров. Эта реакция обратима. При 8 К кетен (**30**) является основным компонентом равновесной смеси, но с повышением температуры его концентрация быстро падает и при 77 К его едва можно обнаружить. Наряду с образованием кетена (**30**) протекает реакция, приводящая к лактону (**31**). При длительном облучении он образуется с высоким выходом и является основным интермедиатом в синтезе циклобутадиена. При использовании для облучения посуды из кварца лактон (**31**) легко подвергается фотоэлиминированию диоксида углерода, образуя циклобутадиен (который был обнаружен спектроскопически наряду с предшествующими ему кетеном и лактоном). При нагревании раствора циклобутадиена образуются димер (**32**) и ацетилен.

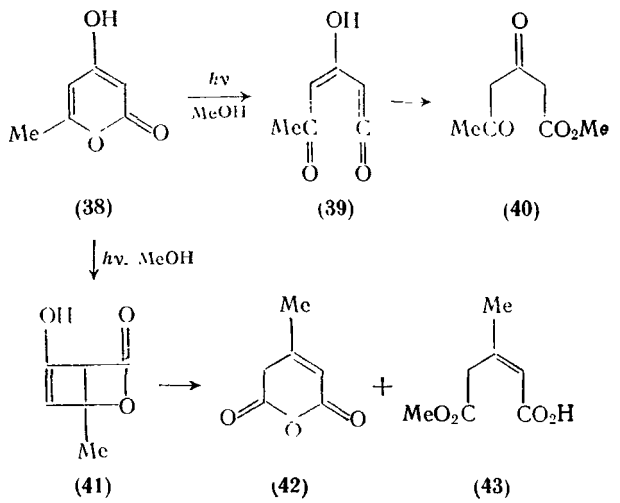
При фотолизе в растворе метанола (схема 11) в равных количествах образуются четыре изомера, представленные структурами (**33**) и (**34**). Ранее предполагали, что эти соединения возникают при сольватации кетена (**37**), однако позднее было показано, что они образуются в результате катализируемого кислотой раскрытия

гетероцикла в продуктах фотоиндуцированного присоединения метанола — (**35**) и (**36**) [17].



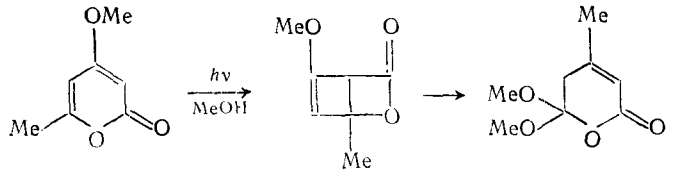
(11)

Фотохимическое поведение пиронового кольца зависит от характера заместителей, а также от среды. Так, 4-гидроксипирон-2 (**38**) [18] подвергается расщеплению кольца с образованием соединения (**40**) через кетен (**39**), а также конкурирующей с этой реакцией скелетной перегруппировке, в результате которой образуется смесь соединений (**42**) и (**43**) через промежуточное образование β-лактона (**41**) (схема 12). В случае *O*-метилпроизводного (**44**) основным процессом является скелетная перегруппировка (схема 13); при образовании продукта (**46**) первичной фотохимической реакцией является циклизация с образованием соединения (**45**). Следует отметить, что фотохимическое поведение соединений (**38**) и



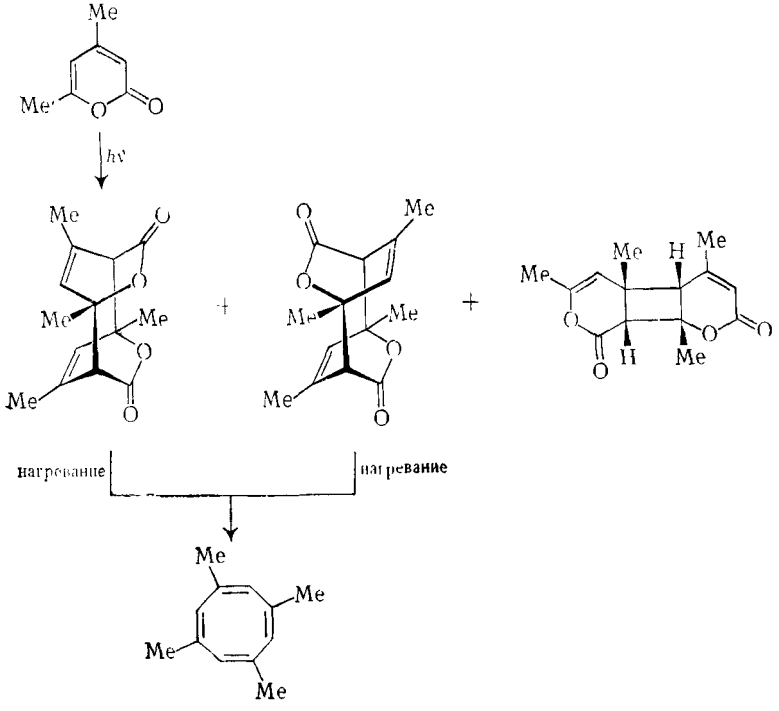
(12)

(44) подобно поведению самого α-пирона (см. схему 10) и что влияние кислородсодержащего заместителя проявляется только во вторичных химических превращениях промежуточного β-лактона.

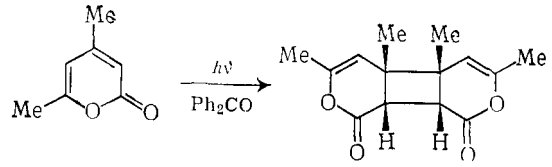


(44) (45) (46) (13)

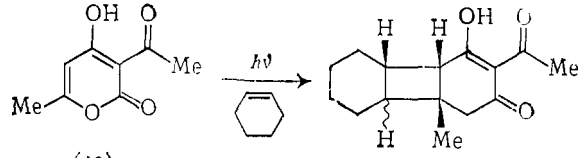
Облучение в бензоле подходящим образом замещенных α-пиронов может привести к образованию димеров. На схеме (14) приведен хорошо изученный пример. Первоначально предполагалось разработать способ получения замещенных циклооктатетраенов и эта цель действительно была достигнута при нагревании двух из образующихся продуктов [19]. Позднее было показано, что при облучении в присутствии триплетного сенсибилизатора, бензофенона, образуется только аддукт (47) (схема 15) [20].



(14)



(47) (15)



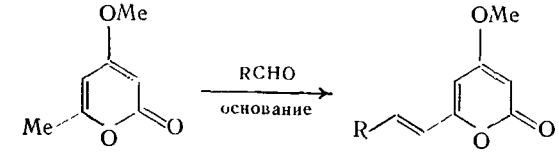
(48) (49) (16)

И, наконец, заслуживает упоминания циклоприсоединение алкенов к пирону [21]. Так, дегидрацетовая кислота (48) присоединяет циклогексен с образованием смеси диастереомеров, имеющих структуру (49) схема (16). При этом конкурирующей реакцией является димеризация пирона (48).

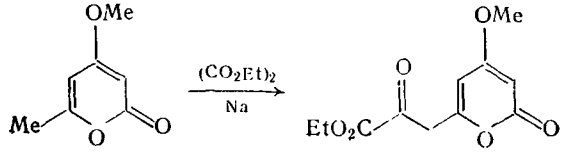
Все эти фотохимические превращения могут быть объяснены, исходя из того, что π-система α-пронового кольца не является ароматической. Однако многие из них аналогичны фотохимическим реакциям соединений ряда бензола или пиридина (в частности, реакциям близких по строению пиридонов).

18.2.2.2. Реакции с участием заместителей

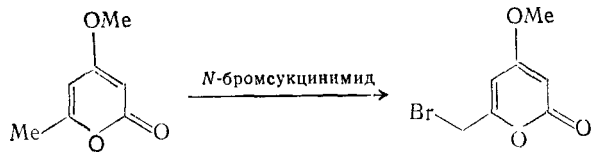
Все, сказанное выше относительно реакций, указывающих на ароматичность или неароматичность пронового кольца, можно отнести и к различным превращениям связанных с ним заместителей. Так, характерная для алкильных заместителей в положениях 2, 4 и 6 способность легко депротонироваться по α-углеродному атому, (схемы 17, 18) [14, 22], аналогична поведению не только пиридиевых и пиридиниевых соединений, но и соединений алифатического ряда, например эфиров кротоновой кислоты. Радикальное бромирование (схема 19) тоже можно считать реакцией, характерной как для алифатической, так и для ароматической системы [23].



(17)

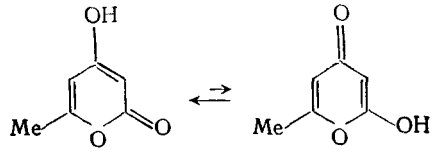


(18)

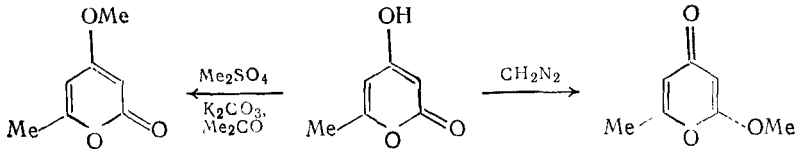


(19)

При наличии гидроксигрупп в положении 4 (и 6) возможна таутомерия. В этом случае (схема 20) равновесие сильно смещено в сторону α-пиронового таугомера [14]. Однако 6-фенильный аналог существует в этаноле как α-пирон, а в твердом состоянии — как γ-пирон [24]. Равновесие может быть смещено разными путями в зависимости от природы и расположения заместителей.



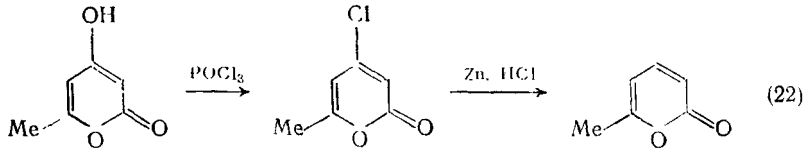
(20)



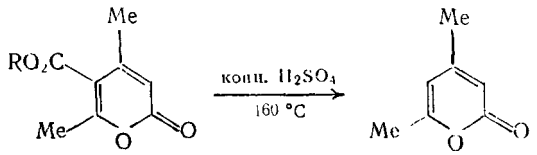
(21)

Гидроксигруппы в положениях 4 и 6 легко метилируются с помощью метилирующих агентов в присутствии основания или при обработке диазометаном. Состав образующихся продуктов зависит от природы реагента (схема 21) [14].

Гидроксигруппа в положении 4 может замещаться на хлор при обработке $POCl_3$ (схема 22) [12]. Этот процесс можно объяснить как ароматической, так и алифатической природой пиронового ядра. Удивительна однако легкость последующего замещения галогена при восстановлении цинком в кипящей хлороводородной кислоте. Механизм этой реакции, используемой в синтезе, неясен.



(22)

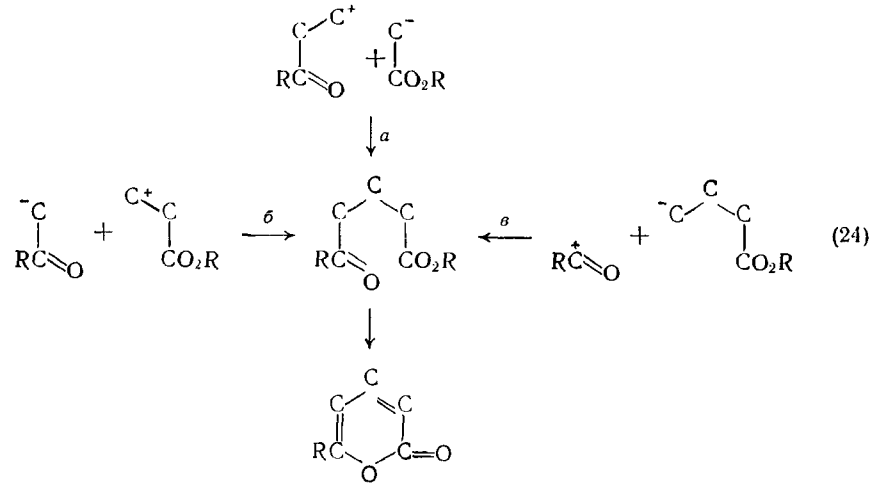


(23)

Другой загадочной реакцией гетероцикла является легкое отщепление ацильных групп из положений 3 и 5 α-пиронового кольца при обработке сильной кислотой (схема 23) [25]. Легкость этого процесса удивительна, учитывая относительную устойчивость пиридин-3- и -5-карбоновых кислот.

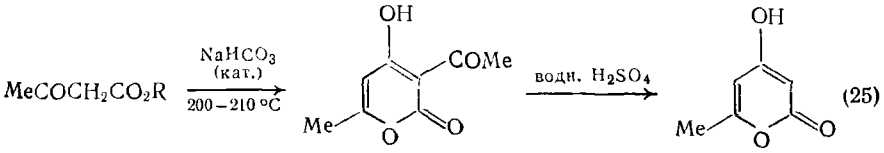
18.2.2.3. Методы получения α-пиронов

В этом разделе описаны только наиболее широко используемые пути синтеза α-пиронов. Более детально эти вопросы рассмотрены в обзорах Кавальери [26] и Фрида [27]. Обычные подходы к синтезу α-пиронов и синтезу пирилиевых соединений (см. разд. 18.1.2.3) очень сходны: при синтезе пирилиевых соединений необходимо получить подходящий 1,5-дикетон, а в случае α-пиронов — 5-оксокислоту, которая далее циклизуется. В общей форме три основные направления синтезов α-пиранов показаны на схеме (24).



(24)

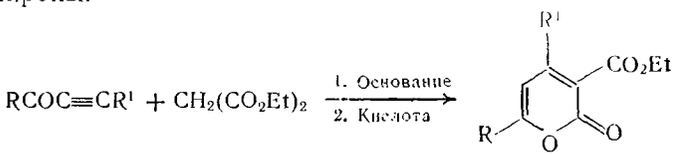
Синтез по пути (*а*) является ключевой стадией при получении 6-алкил-4-алкоксипиронов-2 (схема 25) [14, 28].



(25)

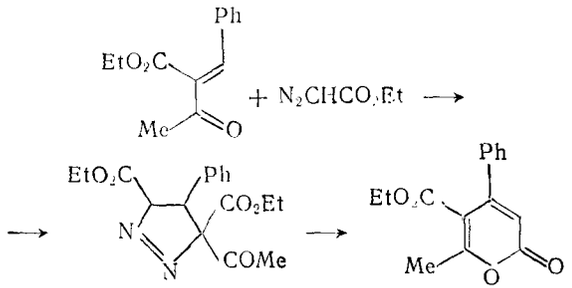
Другая реакция этого типа показана на схеме (26) [29]. В качестве электрофильного компонента вместо β-дикетона в этом случае использован кетон ряда ацетилена; неодинаковость терминальных заместителей в этом кетоне позволяет получать α-пироны с разными алкильными или арильными группами в положениях 4 и 6. При использовании подходящего алкилмалонового эфира с

помощью этой реакции могут быть синтезированы 3-алкилзамещенные α-пироны.



(26)

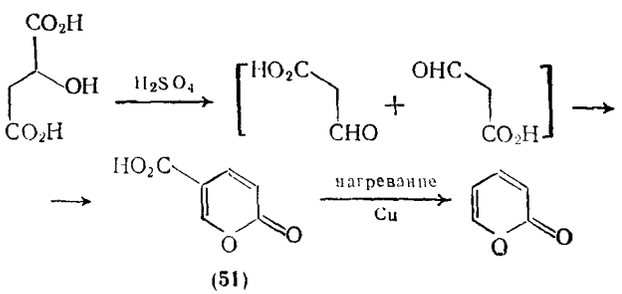
На схеме (27) приведена еще одна интересная реакция, идущая по пути (*а*) [30]. Интермедиат (**50**), образующийся при реакции диазоэфира с сноном, далее превращается в α-пирон без стадии окисления. С помощью этой реакции можно получать разнообразные 4,6-дизамещенные пироны. При обработке кислотой продуктов, приведенных на схемах (26) и (27), могут быть селективно удалены сложноэфирные группы в положениях 3 и 5, соответственно.



(27)

(**50**)

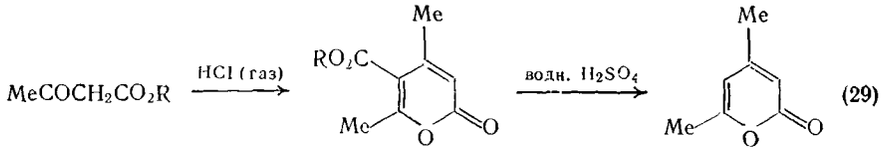
На схеме (28) приведен первый пример синтеза, проведенного по пути (*б*); эта реакция была классическим методом получения незамещенного α-пирона [31]. Синтез основан на декарбонилировании α-гидроксикислоты с образованием альдегида, в данном случае формилуксусной кислоты. Две молекулы последней конденсируются *in situ*, образуя карбоксипроизводное α-пирона (**51**). Его декарбоксилирование при нагревании с порошком меди протекает неоднозначно и поэтому в настоящее время незамещенный α-пирон обычно получают декарбоксилированием 6-карбоксипроизводного, которое также легко доступно [3].



(28)

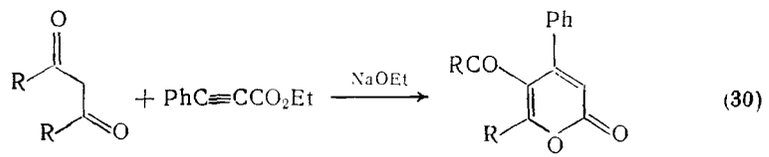
(**51**)

Аналогично реагируют и β-кетоэфиры (схема 29) [25]. Интересно, что эта конденсация, катализируемая кислотой, протекает иначе, чем конденсация, катализируемая щелочью (ср. схему 25). Продукт (**52**) легко превращается в 4,6-диметилпирон (см. схему 29). О простоте его получения указанным путем можно судить по тому, насколько часто он использовался в фотохимических исследованиях.



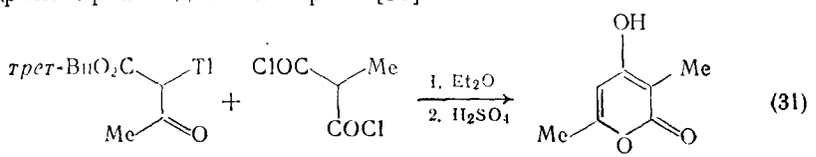
(29)

Описанным выше способом легко синтезируются только пироны с двумя одинаковыми заместителями. Для синтеза пиронов с разными заместителями можно использовать новую модификацию рассматриваемой реакции, в которой один из двух дикарбонильных компонентов заменен сложным эфиром ряда ацетилена (схема 30) [32].



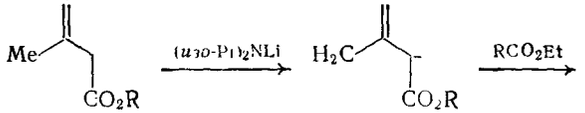
(30)

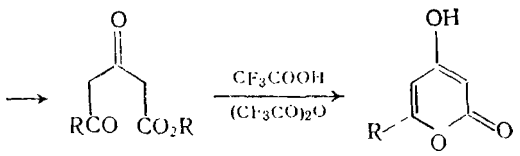
Другой синтез, ключевой стадией которого является образование углерод-углеродной связи между С-4 и С-5 пиронового кольца (см. схему 24, путь *б*), основан на использовании таллиевого производного ацетоуксусного эфира (схема 31) и представляет собой альтернативный описанному ранее (см. схему 25) путь получения 4-гидроксипроизводных α-пирона [33].



(31)

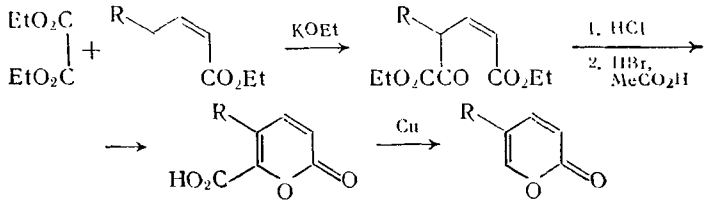
На схеме (32) показан синтез 4-гидроксипиронов по пути (*в*) (см. схему 24). Образование дианиона β-кетоэфира позволяет направить реакцию в γ-положение. Это особенно эффективный и гибкий метод получения 4-гидроксипиронов [34].





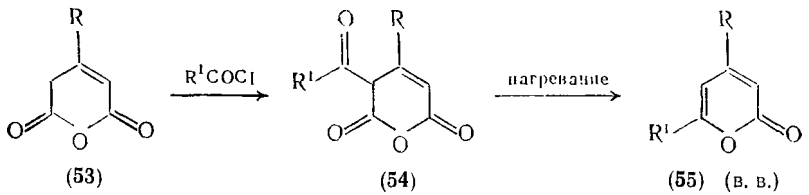
(32)

На использовании пути (*в*) основан также синтез, включающий катализируемое основанием ацилирование в γ-положение α,β-непредельного эфира (схема 33). Первоначально этот способ был разработан для получения 5-алкилпиронов-2 (эта структура встречается в важной группе природных соединений), однако его можно использовать для получения различных замещенных пиронов-2 [3].



(33)

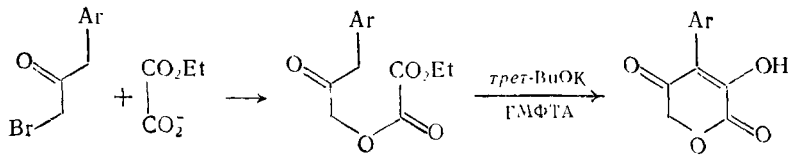
Схема (34) напоминает предыдущую, однако следует отметить, что исходное соединение (**53**) является потенциальным 6-гидроксипироном, и именно эта таутомерная форма, очевидно, превращается в ацильное производное (**54**); кроме того, вторая стадия, по-видимому, включает раскрытие кольца и рециклизацию с образованием 5-карбоксипроизводного соединения (**55**), которое спонтанно декарбоксилируется в условиях реакции [35].



(34)

(**53**) (**54**) (**55**) (в. в.)

Иной подход показан в схеме (35) [36]. Таким путем получают соединения типа (**56**), которые являются таутомерами 3,5-дигидроксипирона-2. Высокая чувствительность положения 6 таких соединений к электрофильной атаке альдегидами использована в синтезе одного из природных соединений.



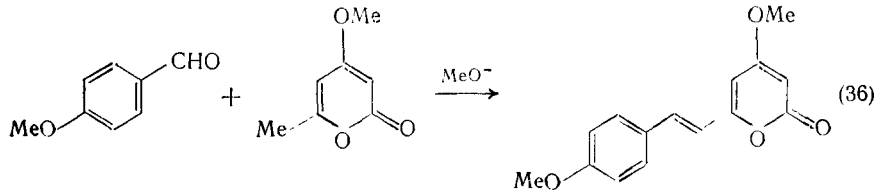
(35)

(**56**) (с. в.)

18.2.2.4. Применение α-пиронов в синтезе

В последние годы большие успехи были достигнуты в использовании некоторых рассмотренных выше реакций в органическом синтезе. Поэтому целесообразно вновь рассмотреть с этой точки зрения некоторые аспекты химии пиронов.

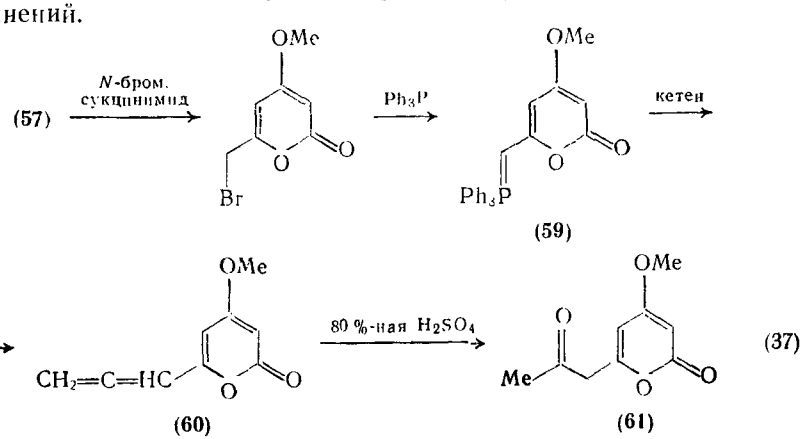
Отметим прежде всего возможность образования углерод-углеродной связи по α-углеродному атому алкильных заместителей в положениях 4 и 6. Интересным синтезом, в котором эта реакция играет решающую роль, является получение природного соединения янтонина (**58**) конденсацией 4-метоксибензальдегида с легкодоступным пироном (**57**) (схема 36).



(36)

(**57**) (**58**)

Углерод-углеродная связь легко образуется только при использовании эфиров карбоновых кислот, другие ацилирующие агенты менее эффективны. Однако ацильные производные могут быть получены с высокими выходами (см. схему 37) [23]. Исходный пирон превращают в илид (**59**), в котором участвующий в реакции углерод активирован фосфорановой группировкой. Обработка илида кетеном приводит к аллену (**60**), который легко присоединяет воду и дает желаемый ацилированный продукт (**61**), представляющий собой метиловый эфир природного тетраацетолактона. Этот путь был использован для получения других встречающихся в природе соединений.

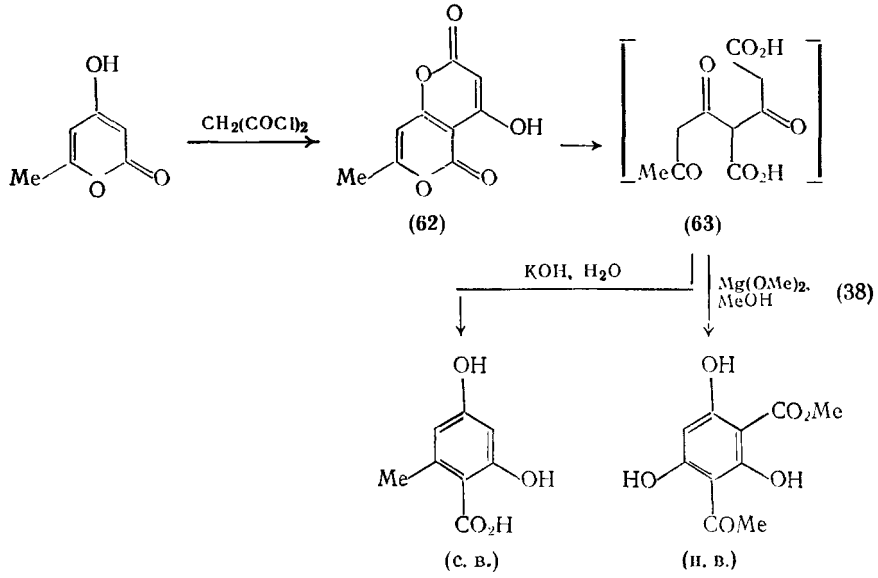


(37)

(**60**) (**61**)

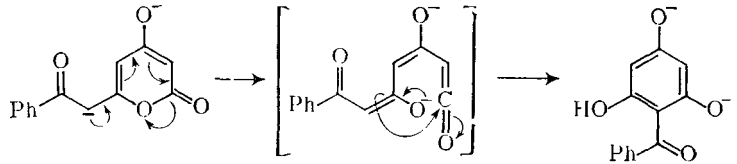
α-Пироны использовали также в некоторых биомиметических синтезах природных поликетидов (см., например, схему 38) [37].

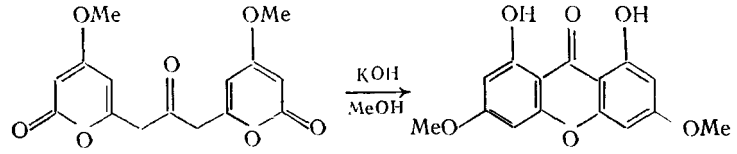
Эта схема имеет ряд интересных особенностей. На первой стадии осуществляют ацилирование 4-гидроксипроизводного α-пирона, приводящее к образованию нового пиронового кольца; удивительна легкость, с которой протекает эта реакция, представляющая собой интересный метод образования α-пиронового кольца. Как видно из схемы, оба пироновых кольца в конденсированной системе (**62**) легко гидролизуются. Продуктом раскрытия кольца является β-поликетокислота (**63**), родственная гипотетическим поликетонным интермедиатам биосинтеза поликетидов Наконец, продукт (**63**) может циклизоваться с образованием разнообразных производных бензола. К сожалению, образуется смесь продуктов циклизации, хотя при тщательном контроле условий реакции может быть достигнута некоторая селективность.



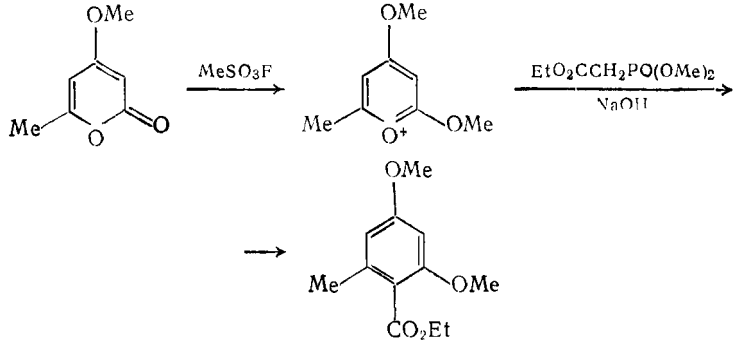
Этот подход послужил основой некоторых самых первых успешных биомиметических синтезов в области поликетидов. Главным в его стратегии является использование подходящего соединения типа (**62**) как скрытой формы высокоактивного поликетона; при необходимости это соединение легко и просто может быть превращено в требуемый реакционноспособный интермедиат. Основной недостаток рассмотренного подхода заключается в относительно жестких условиях расщепления пиронового кольца, вследствие чего возникающие поликетоны циклизуются по мере их образования. Следовательно, циклизацию следует проводить в таких условиях, которые необходимы для расщепления кольца, а не в условиях, обеспечивающих оптимальные выходы желаемых продуктов циклизации.

В последние годы получил признание альтернативный прямой путь синтеза поликетонов. Как показано на примере превращения соединения (**64**) в продукт (**65**) (схема 39), ацилфлороглюцины могут быть получены с прекрасным выходом из соответствующих фенацилпиронов [34]. Этот процесс заслуживает упоминания с точки зрения как механизма, так и возможности использования в синтезе, поскольку предполагают, что расщепление α-пиронового кольца начинается скорее с показанного на схеме депротонирования по α-углеродному атому заместителя в положении 6, чем с обычного присоединения нуклеофила в положение 2. Интересно выяснить, не является ли это общим свойством таких карбанионов. Второй интересный пример превращений такого типа представлен схемой (40) [34].



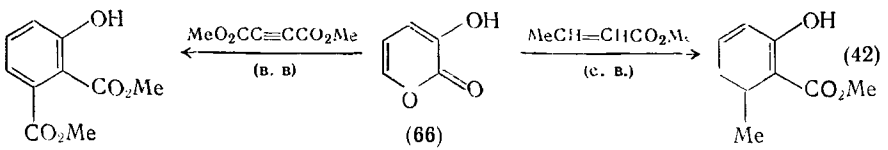


На схеме (41) показан еще один синтез, в котором α-пирон превращается в производное бензола [7]. В этом случае реакция в целом напоминает известные превращения пирилиевых соединений, рассмотренные в разд. 18.1.2.4.



Получаемые в этих реакциях ароматические соединения представляют собой полифенолы или их производные. Среди них много природных соединений, синтез которых обычными методами сложен.

В органическом синтезе могут быть использованы и другие превращения пиронов, в частности реакция Дильса — Альдера. Область ее применения была в последнее время сильно расширена благодаря использованию легкодоступного 3-гидроксипирона-2 (**66**) [38]. Это соединение вступает в реакцию циклоприсоединения региоспецифично, и при этом в зависимости от природы диенофила с хорошими выходами образуются производные бензола или дигидробензола (схема 42). В этих реакциях 3-гидроксипироны функционируют как синтетические эквиваленты винилкетена (**67**).

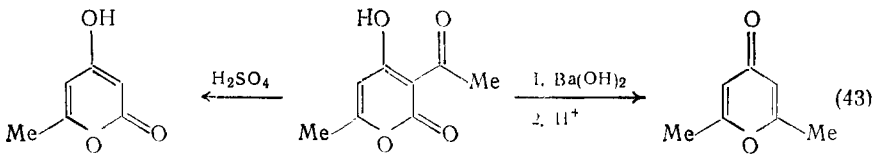


$CH_2{=}CHCH{=}C{=}O$ (**67**)

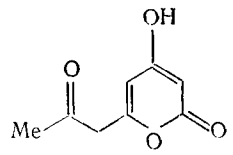
Уже подчеркивалось, что некоторые рассмотренные выше фотохимические превращения представляют интерес для синтеза, например для синтеза циклооктатетраенов (см. схему 14) и циклобутадиена (см. схему 10).

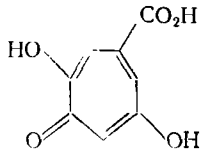
18.2.2.5. Некоторые важнейшие представители α-пиронов

В развитии химии пирона важную роль играла дегидрацетовая кислота (**68**) в связи с легкостью ее получения [39], а также потому, что она легко и с хорошими выходами превращается в ключевые соединения, используемые в различных синтезах, — 4-гидрокси-6-метилпирон-2 (триацетолактон) (**69**) и 2,6-диметилпирон-4 (**70**) (схема 43) [28, 40]. Спектроскопические исследования показали, что среди многих возможных таутомеров дегидрацетовой кислоты в растворе доминирует структура (**68**) [41]. Помимо чисто академического интереса это соединение важно как фунгицид. Его получают в промышленности димеризацией кетена.

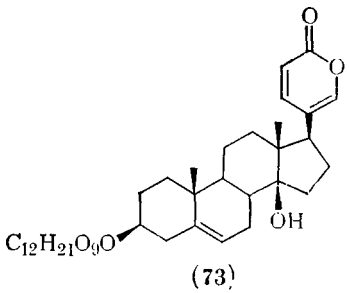


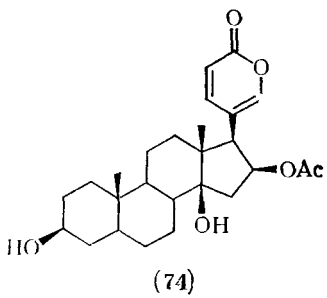
Представляет интерес участие в биосинтетических циклах триацетолактона (**69**) и тетраацетолактона [4-гидрокси-6-(2-оксопропил)пирона-2] (**71**), поскольку они родственны поликетокислотам, постулированным как интермедиаты поликетидного механизма биосинтеза. Оба соединения продуцируются культурами плесневых грибков *Penicillium stipitatum* в том случае, когда обработкой этионином ингибируется синтез стипитатовой кислоты (**72**) — обычного поликетидного метаболита [42]. Таким образом, возможно, что эти лактоны являются интермедиатами на пути биосинтеза и что они накапливаются, когда блокирована одна из последующих стадий. Однако попытка подтвердить это предположение с помощью опытов включения дала отрицательные результаты; более вероятно, что истинные интермедиаты слишком нестойки, чтобы накапливаться, а пироны являются образующимися из них артефактами.

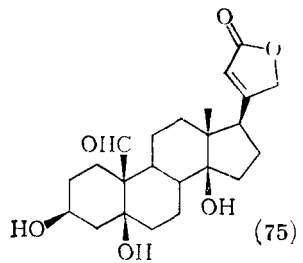




Ряд стероидных α-пиронов оказывает сильное действие на сердечную мышцу. Типичными примерами таких соединений являются сцилларен А (**73**), продуцируемый *Scilla maritima*, и буфатолин (**74**) — один из активных ингредиентов ядовитых выделений кожи некоторых жаб [27, 43]. Структура этих соединений близка к структуре широко известных стероидных бутенолидов, типичным представителем которых является строфантидин (**75**) — агликон некоторых кардиоактивных гликозидов. Интересно, что одной и той же физиологической активностью должны, по-видимому, обладать две разные гетероциклические системы.

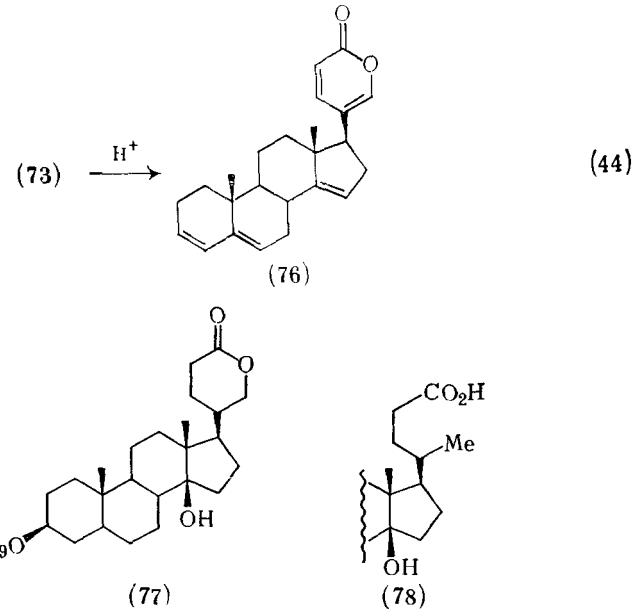






Наличие α-пиронового кольца в соединении (**73**) было предположено на основании данных его ИК-спектра ($\nu_{макс}$ 1720 и

1639 см$^{-1}$), а также УФ-спектра ($\lambda_{макс}$ 300 нм). К сожалению, первые попытки подтвердить это заключение химическим путем осложнились нестойкостью других заместителей стероидного ядра. Позднее энергичной обработкой этого соединения кислотой получен относительно устойчивый триен (**76**), химические свойства которого согласовались с присутствием α-пиронового кольца (схема 44); он медленно растворяется в щелочи с образованием соли и регенерируется из соли при обработке кислотой; соль обладает свойствами альдегида, что указывает на наличие свободного положения 6 в пироновом кольце. Углеродный скелет сцилларена А был установлен методами деградации, в которых первой стадией было каталитическое гидрирование. При этом был получен насыщенный лактон (**77**), а также соответствующая кислота (**78**), которая на последующих стадиях была превращена в известное соединение.



Природа гликозидного остатка была подтверждена обычным путем с помощью гидролиза. Он состоял из одного остатка глюкозы и одного остатка рамнозы.

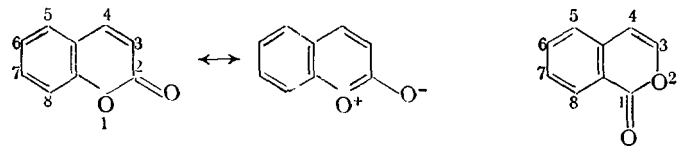
Сцилларен А и родственные стероидные α-пироны долгое время использовали для медицинских целей. Позже они нашли применение как родентициды. Были изучены фармакологические свойства простых 5-алкилпиронов, получаемых методом, показанным на схеме (33). Ни один из них не был активен, так что, по-видимому, кардиоактивность определяется наличием стероидного остатка. Однако природные гликозиды значительно более активны, чем соответствующие агликоны, поэтому ясно, что в этом ряду нет простой зависимости между строением и активностью.

18.2.3. КУМАРИНЫ

18.2.3.1. Свойства гетероцикла

При рассмотрении гетероцикла кумарина возникает тот же вопрос, который обсуждался в случае пирона: является ли он ароматическим или ненасыщенным соединением? И вновь нельзя дать однозначный ответ: в некоторых отношениях гетероцикл ведет себя как ароматическая система, а в других — так, как если бы он был ненасыщенным фрагментом, причем последнее наблюдается чаще.

Как и ранее, сущность проблемы выявляется при рассмотрении альтернативных канонических форм кумарина (**79**) и (**79а**). Из спектров кумаринов нельзя получить никаких доказательств наличия делокализации электронов, которую можно предположить на основании формулы (**79а**). Положение полосы поглощения карбонильной группы ($\nu_{макс}$ 1710 см$^{-1}$) в ИК-спектре согласуется со структурой непредельного лактона. Так, оно очень близко к таковому для изокумарина (**80**) ($\nu_{макс}$ 1736 см$^{-1}$), но существенно отличается от соответствующего значения (1665 см$^{-1}$) для хромона (**10**) — производного γ-пирона, упомянутого во введении (более подробно это обсуждено в гл. 18.3) [44]. УФ-Спектры соединения (**79**) могут быть удовлетворительно описаны на основе структуры непредельного лактона [45].



(79) $\nu_{макс}$ 1710 см$^{-1}$; $\lambda_{макс}$ 275, 284, 310 нм (ε 10700, 9120, 5250)

(79а)

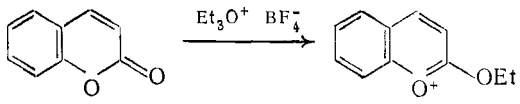
(80) $\nu_{макс}$ 1736 см$^{-1}$

В спектре ПМР кумарина сигналы протонов в положениях 3 и 4 находятся в олефиновой области (δ 6,45 и 7,09, соответственно), константа взаимодействия 10 Гц. Эти значения типичны скорее для *цис*-алкенов, чем для ароматического кольца [46].

Наконец, спектры ЯМР ^{13}C кумаринов согласуются с почти алифатическим характером гетероцикла: значения химических сдвигов сигналов С-2, С-3 и С-4 (160,4; 116,4 и 143,4 млн$^{-1}$, соответственно) удивительно близки к значениям для соответствующих углеродных атомов α-пирона (см. табл. 18.2.1). С помощью спектроскопии ЯМР ^{13}C показано, что в концентрированной серной кислоте кумарин существует в протонированной форме [47].

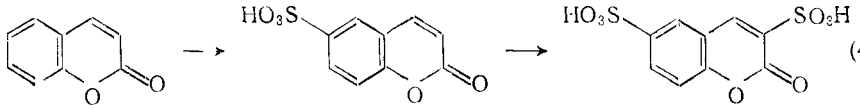
Тем не менее в реакционной способности кумарина проявляются некоторые ароматические свойства. Например, при действии сильных алкилирующих агентов возможно алкилирование по атому

кислорода карбонильной группы с образованием солей пирилия (схема 45).

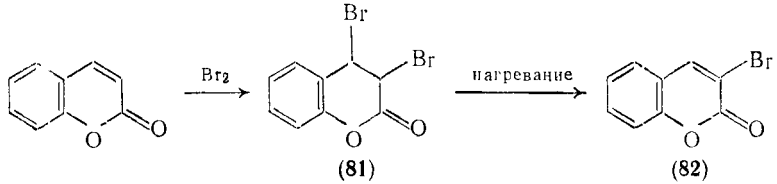


(45)

Кумарины могут подвергаться электрофильному замещению. Сульфирование происходит в первую очередь в положение 6 карбоцикла, однако при более жестких условиях вторая сульфогруппа может вступать в положение 3 (схема 46). Аналогично протекает и нитрование [48]. В то же время замещение на бром происходит преимущественно в положении 3, а не в карбоцикле. Однако эта реакция идет тем же путем, что и взаимодействие брома с α-пироном; сначала образуется дибромпроизводное (**81**), которое далее отщепляет HBr с образованием 3-бромкумарина (**82**) (схема 47) [49, 50]. Подобную последовательность стадий может включать и хлорметилирование в положение 3 (схема 48).

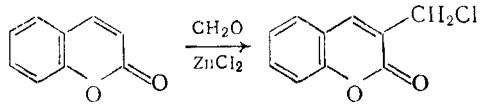


(46)



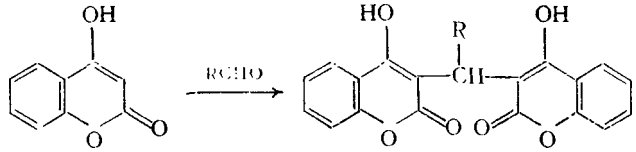
(47)

(**81**) (**82**)



(48)

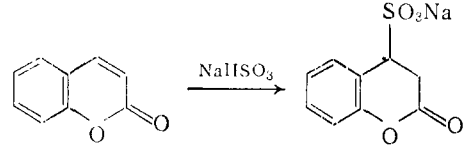
Как и в случае простых пиронов, на свойства гетероцикла кумарина сильно влияет наличие определенных заместителей. Так, гидроксигруппа в положении 4 настолько повышает электрофильную активность пирона, что замещение на нитро- и сульфогруппу, а также галоген происходит предпочтительно в положение 3, а не 6 [51]. Рассматриваемая система вступает также в реакцию с альдегидами, в результате чего образуются бисаддукты (схема 49).



(49)

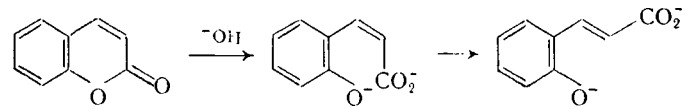
Однако рассматриваемый гетероцикл легче, чем с электрофилами, взаимодействует с нуклеофилами, и в этом отношении кольцо

кумарина подобно простым пиронам, но с одним важным отличием: как и в случае солей бензопирилия, реакция проходит в положение 2 или 4, но не по атому углерода, эквивалентному С-6 простого пирона. В общем случае более слабые нуклеофилы, например бисульфит, атакуют положение 4, давая продукт присоединения (схема 50) [52]. Аналогично ведут себя и такие нуклеофилы, как ^-CN или MeO^- [53].



(50)

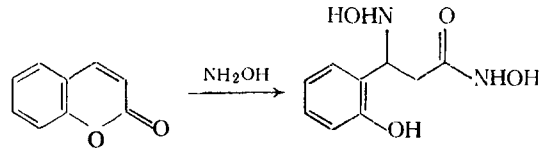
Атака более сильных нуклеофилов направляется в положение 2. Примером такого превращения является гидролиз в присутствии основания (схема 51) [54]. После присоединения нуклеофила в положение 2 гетероцикл расщепляется с образованием дианиона *о*-гидроксикоричной кислоты. Первоначально двойная связь имеет *цис*-конфигурацию [соединение (**83**); этот продукт известен как кумариновая кислота]. После подкисления раствора происходит быстрая рециклизация, приводящая вновь к образованию кумарина (эту реакцию можно наблюдать даже в слабощелочной среде). Однако при продолжительном контакте с основанием *цис*-кислота медленно изомеризуются в *транс*-изомер (**84**) (известный как кумаровая кислота). Подкисление на этой стадии не сопровождается быстрой регенерацией кумарина, и может быть выделена свободная гидроксикислота. В этом случае для выделения кумарина необходимо применение реагента, катализирующего изомеризацию двойной связи (сильная кислота или, например, соли ртути) [55]



(51)

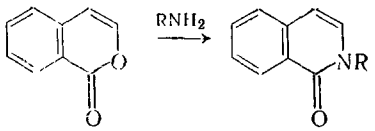
(**83**) (**84**)

Гидроксиламин присоединяется как в положение 2, так и в положение 4, образуя гидроксамовую кислоту (**85**) (схема 52) [56] В отличие от кумаринов изокумарины могут реагировать с аминами и подобно пирилиевым солям превращаться в соответствующие азотсодержащие гетероциклы (схема 53).



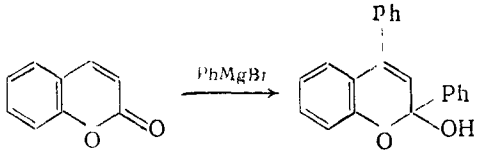
(52)

(**85**)



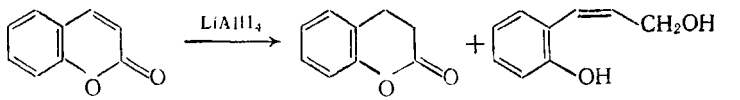
(53)

Взаимодействие кумаринов с реагентом Гриньяра в зависимости от места атаки приводит к разным продуктам (см., например, схему 54 [57]). Однако обычно образуется сложная смесь, и реакция не имеет практического значения. Отсутствие селективности объясняется необратимостью присоединения, т. е. эта реакция является кинетически контролируемой. В противоположность этому, рассмотренные ранее реакции обратимы: будучи термодинамически контролируемыми, они могут приводить к образованию термодинамически более устойчивого продукта. Например, при атаке гидроксид-ионом (см. схему 51) нуклеофильное присоединение в положение 4 вполне могло бы протекать быстрее, чем в положение 2. Однако продукт, образующийся в последнем случае, после раскрытия цикла способен к ионизации, что создает условия для преимущественного протекания термодинамически контролируемого присоединения в положение 2.

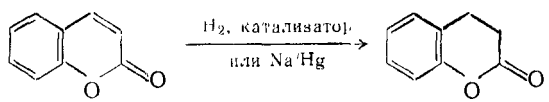


(54)

Неудивительно, что кинетически контролируемое восстановление гетероцикла с помощью $LiAlH_4$ приводит к смеси продуктов и поэтому, в отличие от каталитического гидрирования, оно не всегда пригодно для препаративных целей (схема 55). Каталитическое гидрирование протекает медленно, но гетероцикл восстанавливается селективно до 3,4-дигидропроизводного (**86**) (схема 56) [58]. Это восстановление удобнее проводить с помощью амальгамы натрия [59].



(55)

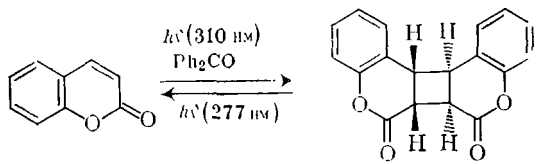


(56)

(**86**)

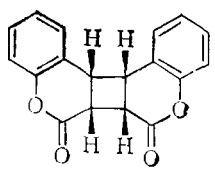
Бензаннелирование вызывает существенное изменение поведения гетероцикла в перициклических реакциях. Так, рассматриваемая система больше не ведет себя как диен с реагентами Дильса — Альдера, поскольку в противном случае должно было бы происходить нарушение ароматической π-системы карбоцикла. Фотохимическое поведение гетероцикла при этом тоже существенно меняется; различные реакции сужения и перегруппировки цикла, доминирующие при фотохимических превращениях простых пиронов, в этом случае не наблюдаются. Вместо этого основной реакцией кумаринов является одна из минорных реакций простых пиронов: [2 + 2]-циклоприсоединение, протекающее либо со второй молекулой кумарина (образование димера), либо с другим алкеном (образование смешанного циклоаддукта).

Первый процесс может привести к четырем изомерным продуктам (**87**)—(**90**); все они обнаружены [60]. Димер типа «голова к голове» (**87**) образуется с высоким выходом в присутствии триплетного сенсибилизатора — бензофенона (схема 57). Этот процесс был тщательно изучен и было найдено, что он протекает достаточно сложным путем [61]. Во-первых, сам кумарин при облучении поглощает энергию, превращаясь в свое синглетное возбужденное состояние; синглетное возбуждение затем передается молекуле бензофенона, который переходит в триплетное возбужденное состояние; наконец, триплетное возбуждение передается молекуле кумарина, который затем участвует в процессе димеризации. В отсутствие триплетного сенсибилизатора димеризация протекает через синглетное возбужденное состояние, причем возрастает выход продукта (**88**) за счет его стереоизомера (**87**). В зависимости от растворителя и природы возбужденных частиц, подвергающихся димеризации, иногда образуются небольшие количества двух изомерных димеров типа «голова к хвосту» (**89**) и (**90**).

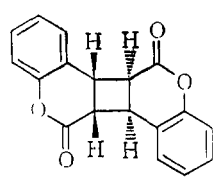


(57)

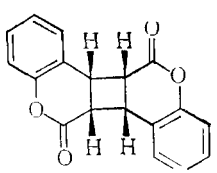
(**87**)



(**88**)



(**89**)

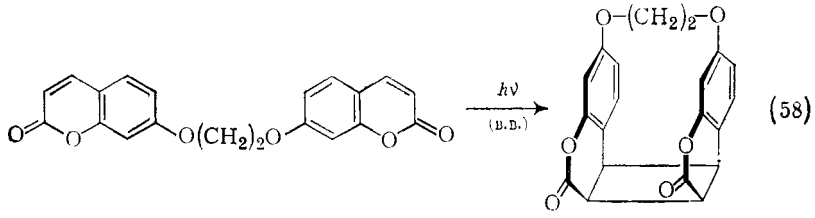


(**90**)

Реакции фотодимеризации вызывают неизменный интерес. Этот процесс можно повернуть в обратную сторону облучением димера (**87**) светом с более короткой длиной волны (277 нм), чем в случае прямой реакции (310 нм) [62]. Выход мономера достигает 60 % (см. схему 57).

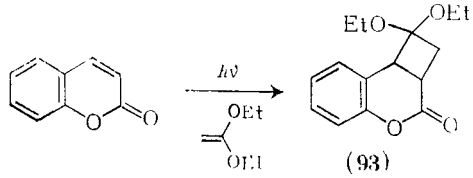
При изучении различных 6-замещенных кумаринов было найдено, что на природу продуктов фотодимеризации заметно влияет

заместитель [63]. Интересно ведут себя при облучении такие соединения, как (**91**), в которых два связанных кумариновых кольца подвергаются внутримолекулярному [2 + 2]-циклоприсоединению с образованием макроцикла, как в соединении (**92**) (схема 58) [64].



(91) (92) (58)

Такие реакции фотодимеризации не свойственны α-пироновому кольцу. Однако при облучении коричных кислот образуются димерные продукты (труксилловая и труксиновая кислоты), таким образом в фотохимических реакциях гетероцикл ведет себя совершенно так же, как его аналоги с открытой цепью [65].

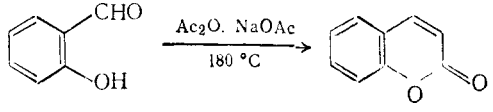


(93) (59)

Кумарины способны к реакциям [2 + 2]-циклоприсоединения с алкенами. В присутствии подходящих алкенов эти реакции конкурируют с фотодимеризацией. Типичным примером является образование соединения (**93**) (схема 59) [66].

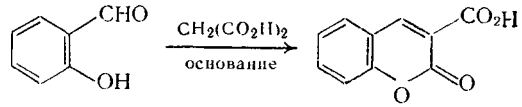
18.2.3.2. Методы получения кумаринов

История синтеза кумаринов началась в середине девятнадцатого века с открытия Перкином знаменитой реакции, носящей теперь его имя [67]. Незамещенное соединение было получено нагреванием *о*-гидроксибензальдегида с уксусным ангидридом в присутствии ацетата натрия (схема 60). Вероятность промежуточного образования *транс*-изомера *о*-гидроксикоричной кислоты может быть исключена, поскольку она не циклизуется в условиях реакции. Любые *транс-о*-гидроксикоричные кислоты, образующиеся как побочные продукты реакции, могут быть легко подвергнуты циклизации в соответствующие кумарины путем изомеризации *транс*-двойной связи с помощью облучения или обработки иодом.



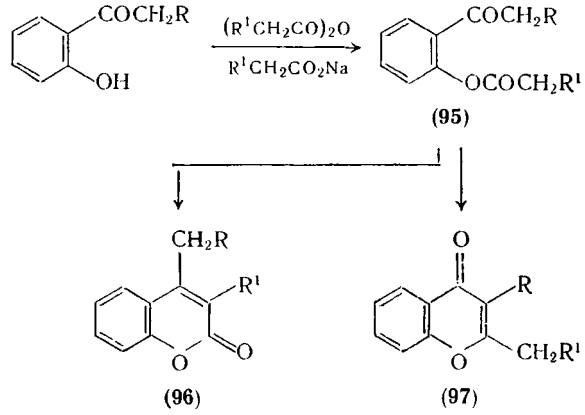
(60)

Вариант реакции Перкина, в котором кумарин образуется в значительно более мягких условиях, использует малоновую кислоту (схема 61). Продукт (**94**) может быть превращен в кумарин путем декарбоксилирования с помощью одного из стандартных методов.



(94) (61)

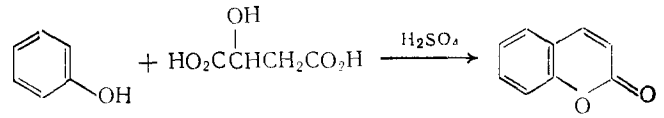
Для синтеза 3- и 4-замещенных кумаринов (**96**) может быть использована реакция Костанецкого — Робинсона (схема 62) [68], хотя в отличие от реакции Перкина она не всегда протекает однозначно: как показано на схеме, в некоторых случаях возможна альтернативная циклизация интермедиата (**95**) с образованием хромона (**97**). Тем же недостатком обладает реакция Пехмана и ее варианты. Обычно при подходящем выборе реагента можно гарантировать, что желаемый кумарин будет основным продуктом. Отделение кумарина от хромона облегчается хорошей растворимостью первого в щелочи.



(95) (96) (97) (62)

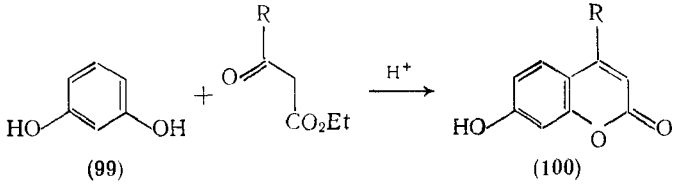
Через 15 лет после открытия Перкином метода синтеза кумарина Пехман описал альтернативный метод (схема 63). В приведенном примере яблочная кислота (**98**) превращается *in situ* в формилуксусную кислоту, которая участвует в образовании гетероцикла [69]. При использовании в этом синтезе β-кетоэфиров сразу образуются 4-замещенные кумарины (кумарины, замещенные в положении 3, могут быть получены из α-замещенных β-кетоэфиров). Если возможны два направления замыкания цикла на бензольном кольце (схема 64), то 7-гидроксикумарин (**100**) образуется предпочтительнее, чем 5-гидроксиизомер (**101**); это соответствует нормальному направлению электрофильной атаки резорцина (**99**).

Кроме того, в этой реакции возможно образование хромона, например (**102**). Однако эту проблему легко разрешить, используя то, что кумарины при взаимодействии с основаниями ведут себя как лактоны. Как и в случае синтеза α-пирона, в реакции Пехмана могут быть использованы многие вещества, являющиеся синтетическими эквивалентами β-кетоэфиров, включая эфиры β-алкоксикротоновых [70] и ацетиленкарбоновых кислот [71].



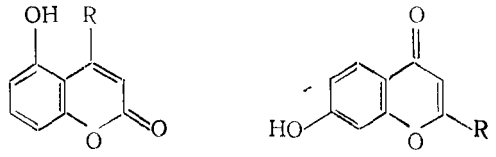
(63)

(98)



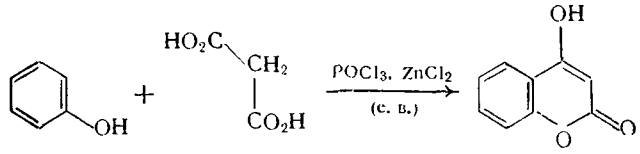
(64)

(99) (100)

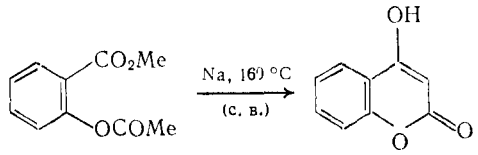


(101) (102)

Особого упоминания заслуживает синтез 4-гидроксикумаринов. Два широко используемых метода показаны на примере синтеза самого 4-гидроксикумарина (схемы 65, 66) [72, 73]. Первый из них напоминает реакцию Пехмана, а второй — реакцию Перкина.



(65)

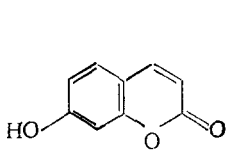


(66)

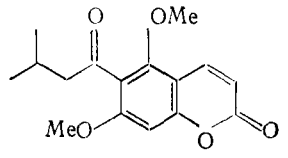
18.2.3.3. Важнейшие представители кумаринов

Сам кумарин является природным соединением; он обнаружен в ряде растений, в том числе в сладком душистом клевере и тонкинских бобах. Кумарин обладает ароматным запахом, напоминающим запах свежескошенного сена, и раньше его использовали как отдушку, в частности, для шоколада.

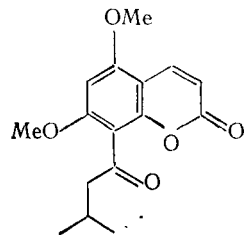
Производные кумарина широко встречаются в растениях [43, 57]. Обычно карбоциклический фрагмент молекулы кумаринов несет кислородсодержащие заместители в положении 7, реже — в положениях 5, 6 и 8; эти гидроксильные группы иногда участвуют в образовании гликозидной связи. Типичными примерами являются умбеллиферон (**103**), встречающийся во многих растениях, и его β-гликозид скиммин, найденный в *Skimmia japonica* Thunb. Производные умбеллиферона привлекали внимание как средства от солнечных ожогов, поскольку они поглощают УФ-свет в широком интервале длин волн.



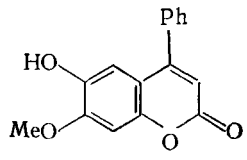
(103)



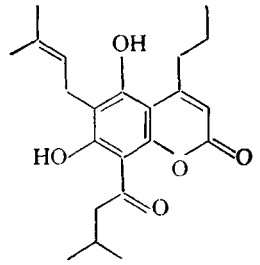
(104)



(105)



(106)

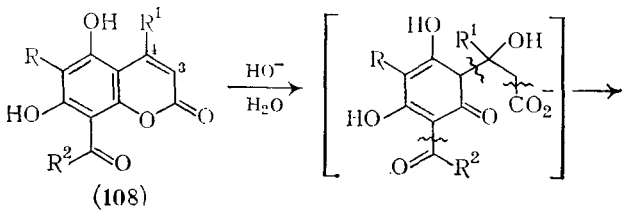


(107)

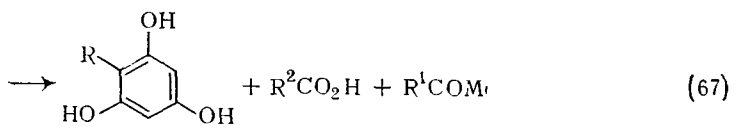
Наличие кислородсодержащих заместителей в положениях 7, 5, 6 и 8 характерно для бензоидных колец, построенных из $C_6 — C_3$-предшественников, образующихся через шикимовую кислоту. В отличие от алкалоидов, возникающих из шикимовой кислоты, известно большое число кумаринов, у которых ароматическое кольцо алкилировано одним или несколькими изопреноидными остатками. Так, например, в положении 6 ангеликона (**104**) и в положении 8 глабралактона (**105**) имеется фрагмент C_5. Оба эти соединения выделены из растений вида *Angelica*. Для кумаринов характерны также 4-арилпроизводные, например далбергин (**106**) (из древесины *Dalbergia sissoo*) и 4-алкилпроизводные, например маммеин (**107**) (из семян *Mammea america*). Отметим также, что соединения (**104**), (**105**) и (**107**) имеют флороглюциновый тип оксигенирования, обычно не характерный для соединений (за исключением

кумаринов), биосинтез которых проходит через $C_6 - C_3$-предшественники.

На примере маммеина (**107**) (обладающего инсектицидными свойствами) показаны методы, обычно применяемые для установления структуры кумаринов [43]. Наличие кумаринового ядра было подтверждено ИК-спектром ($\nu_{макс}$ 1724 $см^{-1}$), УФ-спектром ($\lambda_{макс}$ 295 нм) и лактонными свойствами соединения. Присутствие изолированной двойной связи установлено селективным гидрированием с образованием дигидропроизводного (**108**), в котором сохранилось ядро кумарина. Структурные элементы углеродного скелета были установлены путем энергичного гидролитического расщепления производного (**108**) (схема 67). Происходящие характерные расщепления углерод-углеродных связей могут формально рассматриваться как расщепление β-дикетона и ретроальдольная реакция интермедиата (см. схему 67). На основании этих данных было доказано, что маммеин является 4-пропилкумарином (хотя возможен также 4-метил-3-этилизомер). Положение изолированной двойной связи установлено озонолизом маммеина. Одним из продуктов озонолиза оказался ацетон, откуда следует, что один из остатков C_5 содержит изопропилиденовый фрагмент, причем в связи с отсутствием при переходе от маммеина к дигидромаммеину спектральных изменений, соответствующих восстановлению α,β-непредельного кетона, был сделан вывод, что изопропилиденовый фрагмент находится в том из C_5-остатков, который не содержит кетогруппы. Далее следовало доказать, что кетонный и некетонный остатки C_5 находятся соответственно в положениях 8 и 6, а не наоборот.



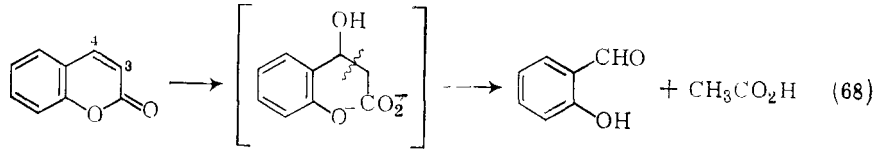
(**108**)



(67)

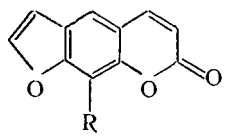
R= C_5H_{11}-*изо*, R^1= Pr-*н*, R^2= Bu-*изо*

Описанные выше факты отражают важные аспекты химии кумаринов. Во-первых, двойная связь боковой цепи значительно более активна, чем двойная связь пиронового кольца и может быть селективно озонирована или восстановлена. Во-вторых, для этих соединений характерно гидролитическое расщепление кумаринового ядра; однако расщепление связи между C-3 и C-4 может конкурировать с расщеплением связи между C-4 и бензоидным кольцом. Это наблюдалось при расщеплении кумарина под действием щелочи (схема 68). Используя реакцию, обратную этой реакции расщепления, Перкину удалось осуществить свой знаменитый синтез.

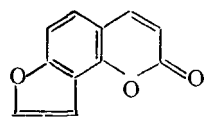


(68)

Другой важной группой природных кумаринов являются фурокумарины (см. гл. 18.5), представленные здесь псораленом (**109**), ксантотоксином (**110**) и ангелицином (**111**) [43]. Фурокумарины обладают интересными физиологическими свойствами. Например, производные ангелицина токсичны для рыб, но не представляют опасности для человека, благодаря чему их использовали (в виде неочищенных растительных экстрактов) в Юго-Восточной Азии, чтобы упростить добычу рыбы. Другие члены этой группы, включая псорален, оказывают фотосенсибилизирующее действие на кожу человека, что используется в медицине. Например, в семенах распространенного в дельте Нила растения *Ammi majus* L, содержится ксантотоксин; местные жители веками употребляли порошок из этих семян как средство от аномальной пигментации кожи.

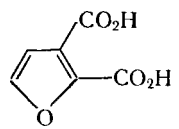


(**109**) R = H
(**110**) R = OMe

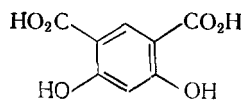


(**111**)

При определении строения этих соединений обычно использовали окислительное и гидролитическое расщепление. Так, выделение фурандикарбоновой кислоты (**112**) при контролируемом окислении псоралена (**109**), выделение дикислоты (**113**), а также наличие у этого соединения лактонных свойств привели к установлению его структуры.



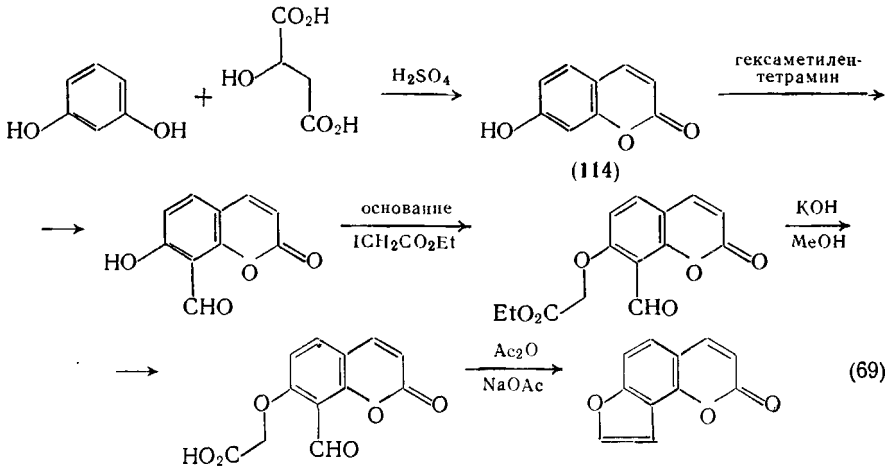
(**112**)



(**113**)

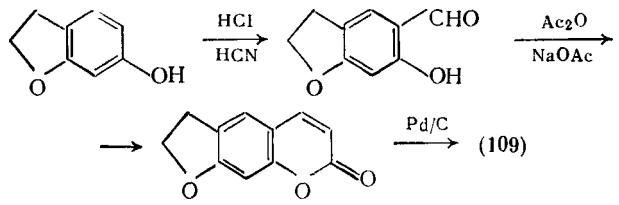
Синтез этих фурокумаринов может быть относительно простым, как, например, в случае ангелицина (схема 69), или сложным в

зависимости от положения фуранового кольца. При синтезе ангелицина направление процесса определяется тем, что положение 8 является наиболее благоприятным для электрофильной атаки в интермедиате (**114**) [43].



(69)

Ясно, что этот подход не годится для псоралена, который имеет углеродсодержащий заместитель в положении 6 кумаринового ядра. К сожалению, бензофураны подвергаются электрофильному замещению в неподходящее положение С-2, поэтому при построении кумаринового ядра исходят из дигидробензофурановой системы, которая дегидрируется на последней стадии (схема 70).

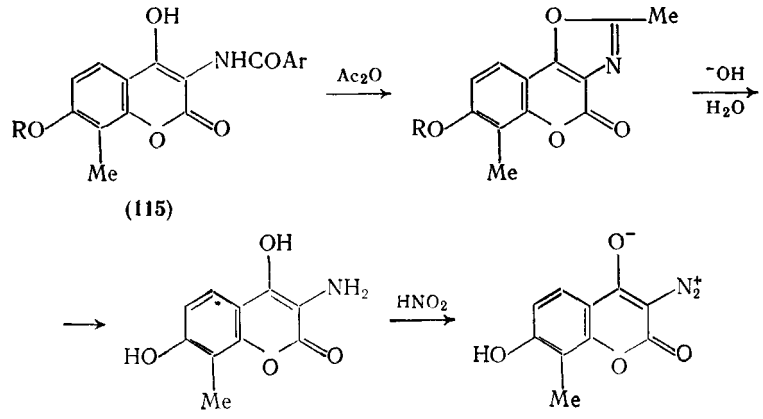


(70)

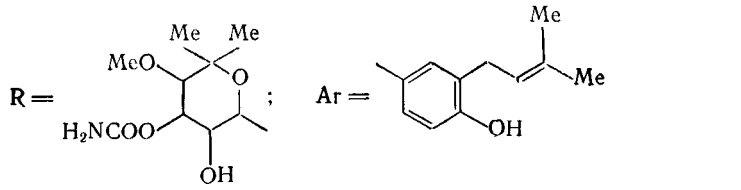
Следует упомянуть, что в процессе биосинтеза оба атома углерода фуранового фрагмента фурокумаринов образуются из изопентенильного остатка, который расщепляется на последней стадии биосинтеза. Таким образом, существует биосинтетическая связь между фурокумаринами и кумаринами, содержащими изопентенильные остатки.

Некоторые соединения, представляющие интерес для фармакологии, содержат 4-гидроксикумариновый остаток [43]. К ним относится антибиотик новобиоцин (**115**), содержащий разные по структуре остатки, возникшие из различных биосинтетических источников. Присутствие остатка кумарина в этом соединении было установлено деградацией (схема 71). Следует отметить устойчивость аминогруппы в положении 3: являясь формально частью остатка

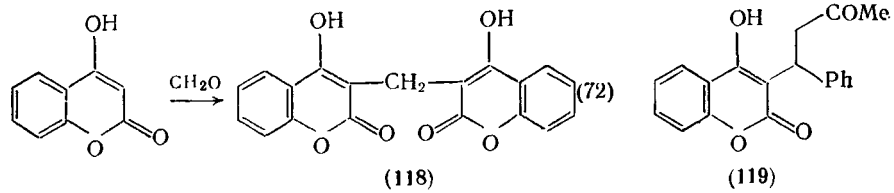
енамина, она выдерживает стадии гидролиза, причем соединение (**116**) напоминает по стабильности ароматический амин. С этим согласуется тот факт, что амин (**116**) может диазотироваться, давая устойчивое 3-диазопроизводное (**117**).



(71)



Вторая важная группа 4-гидроксикумаринов включает соединения, оказывающие антикоагулирующее действие на кровь. Первым из них был открыт дикумарол (**118**), вызывающий заболевания крупного рогатого скота. Это соединение, попадая в организм животного при поедании испорченного донника, вызывало серьезные, часто фатальные кровотечения. Дикумарол может быть легко синтезирован конденсацией 4-гидроксикумарина с формальдегидом (схема 72). Некоторое время его использовали в медицине для



снижения свертываемости крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. Теперь он заменен другими более активными 4-гидроксикумаринами. Главным среди них является варфарин (**119**), более известный не как медицинский препарат, а как средство для борьбы с грызунами.

18.2.4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

α-Пироновое кольцо, по существу, проявляет свойства алифатической системы; имеется очень мало данных о его ароматическом характере. Многие реакции этой системы представляют интерес для синтеза. Этот аспект химии пирона привлек в последние годы большое внимание исследователей, и, по-видимому, так будет продолжаться и в будущем.

Бензаннелирование мало изменяет свойства гетероцикла в кумариновой системе. Однако важные физиологические свойства, которыми обладают многие кумарины, позволяют рассматривать их как один из важнейших классов гетероциклических соединений.

Более подробно об α-пиронах и кумаринах см. в обзорах и монографиях [27, 43, 57 и 68].

ЛИТЕРАТУРА

1. *S. Wawzonek*, in 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Eiderfield, Wiley, New York, 1951, vol. 2, chapter 7. [*С. Вавзонек* — В кн.: Гетероциклические соединения./Под ред. Р. Эльдерфилда. Пер. с англ. М., Издатинлит, 1954. Т. 2, гл. 7].
2. *A. R. Katritzky and A. P. Ambler*, in 'Physical Methods in Heterocyclic Chemistry', ed. A. R. Katritzky, Academic Press, New York, 1963, vol. 2, p. 252 [*А. Р. Катрицкий, А. П. Эмблер* — В кн.: Физические методы в химии гетероциклических соединений./Под ред. А. Р. Катрицкого. М.-Л., Химия, 1966. См. с. 552].
3. *J. Fried and R. C. Elderfield*, J. Org. Chem., 1941, **6**, 566.
4. *W. H. Pirkle and M. Dines*, J. Heterocyclic Chem., 1969, **6**, 1.

4a. *W. V. Turner and W. H. Pirkle*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 1935.

5. *W. H. Pirkle and M. Dines*, J Heterocyclic Chem., 1969, **6**, 313.
6. *S. Sib*, Tetrahedron, 1975, **31**, 2229.
7. *D. A. Griffin and J. Staunton*, I. C. S. Chem. Comm., 1975, 675.
8. *N. P. Shusherina, N. D. Dmitrieva, and R. Ya. Levina*, Zhur. obshchei Khim., 1961, **31**, 2794. [*Н. П. Шушерина, Н. Д. Дмитриева, Р. Я. Левина*, ЖОХ, 1961, **31**, 2794].
9. *W. H. Pirkle and M. Dines*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 2239.
10. *G. Vogel*, Chem. and Ind. (London), 1962, 968, 1829.
11. *J. A. Leben*, Ber., 1896, **29**, 1673.
12. *M. J. D. van Dam and F. Kögl*, Rec. Trav. chim., 1964, **83**, 39.
13. *O. Diels and K. Alder*, Annalen, 1931, **490**, 257.
14. *J. D. Bu'Lock and H. G. Smith*, J. Chem. Soc., 1960, 502.
15. *J. A. Reed, C. L. Schilling, Jr., R. F. Tarvin, T. A. Rettig, and J. K. Stille*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 2188.
16. *W. M. Horspool*, in 'Photochemistry', ed. D. Bryce-Smith, Chemical Society, London, 1974, vol. 5, p. 385.
17. *C. L. McIntosh and O. L. Chapman*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 247.
18. *C. T. Bedford, J. M. Forrester, and T. Mosey*, Canad. J. Chem., 1970, **48**, 2645.
19. *P. de Mayo and R. W. Yip*, Proc. Chem. Soc., 1964, 84.
20. *M. van Meerbeck, S. Toppet, and F. C. de Schryver*, Tetrahedron Letters, 1972, 2247.
21. *H. Takeshita, R. Kikuchi, and Y. Shoji*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, **46**, 690.
22. *J. L. Douglas and T. Money*, Canad. J. Chem., 1968, **46**, 695.
23. *J. L. Bloomer, S. M. H. Zaidi, J. T. Strupczewski, C. S. Brosz, and L. A. Gudzyk*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 3615.
24. *D. Herbst, W. B. Mors, O. R. Gottlieb, and C. Djerassi*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 2427.
25. *R. Anschütz, P. Bendix, and W. Kerp*, Annalen, 1890, **259**, 148.
26. *L. F. Cavalieri*, Chem. Rev., 1947, **41**, 525
27. *J. Fried*, in 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1950, vol. 1, chapter 7. [*Д. Фред* — В кн.: Гетероциклические соединения./Под ред. Р. Эльдерфилда. Пер. с англ. М., Издатинлит, 1953. Т. 1, гл. 7].
28. *F. Arndt*, in 'Organic Syntheses', ed. C. F. H. Allen, Wiley, New York, 1940, p. 26.
29. *R. M. Anker and A. H. Cook*, J. Chem. Soc., 1945, 311.
30. *E. Buchner and H. Schröder*, Ber., 1902, **35**, 782
31. *R. H. Wiley and N. R. Smith*, Org. Synth., 1951, **31**, 23. [*Р. Уайли, Н. Смит* — В сб.: Синтезы органических препаратов. М., Издатинлит, 1953, Сб. 4, с. 286].
32. *S. Ruhemann*, J. Chem. Soc., 1899, **75**, 245.
33. *E. Suzuki and S. Inoue*, Synthesis, 1975, 259.
34. *T. M. Harris, C. M. Harris, and K. B. Hindley*, Forschr. Chem. org. Naturstoffe, 1974, 217.
35. *G. R. Gogte*, Proc. Indian Acad. Sci., 1938, **7A**, 214.
36. *H. J. Lohrisch and W. Steglich*, Tetrahedron Letters, 1975, 2905.
37. *T. Money*, Chem. Rev., 1970, **70**, 553.
38. *E. J. Corey and A. P. Kozikowski*, Tetrahedron Letters, 1975, 2389.
39. *F. Arndt*, Org. Synth. Coll. Vol. 3, 1955, 231 [*Ф. Арндт* — В сб.: Синтезы органических препаратов. М., Издатинлит, 1952. Сб. 3, с. 150].
40. *L. C. King, F. J. Ozog, and J. Moffat*, J. Amer. Chem., Soc., 1951, **73**, 300.
41. *E. E. Royals and J. C. Leffingwell*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 1255.
42. *R. Bentley and P. M. Zwitkowits*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 676, 681.
43. *F. M. Dean*, 'Naturally Occurring Oxygen Ping Compounds', Butterworth, London, 1963.
44. *V. Prey, B. Kerres, and H. Berbalk*, Monatsh., 1960, **91**, 774.
45. *B. K. Ganguly and P. Bagchi*, J. Org. Chem., 1958, **21**, 1415.
46. *M. J. Cook, A. R. Katritzky, and P. Linda*, Adv. Heterocyclic Chem., 1974, **17**, 321.
47. *S. A. Sojka*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1175.
48. *A. Clayton*, J. Chem. Soc., 1910, **97**, 1388.
49. *W. H. Perkin*, Annalen, 1871, **157**, 115.
50. *C. Mentzer*, Compt. rend., 1946, **223**, 1141.
51. *P. Meunier, C. Mentzer, and A. Vinet*, Helv. Chim. Acta, **1946**, **29**, **1291**.
52. *F. D. Dodge*, J. Amer. Chem. Soc., 1930, **52**, 1724.
53. *J. Bredt and J. Kallen*, Annalen, 1896, **293**, 366
54. *E. Cingolani*, Gazzetta, 1959, **89**, 985, 999.
55. *T. R. Seshadri*, Chem. and Ind. (London), 1954, 308.
56. *T. Posner and R. Hess*, Ber., 1913, **46**, 3816.
57. *N. Campbell*, in 'Chemistry of Carbon Compounds', ed. E. H. Rodd, Elsevier, Amsterdam, 1959, vol. 4B, chapter 8, p. 875.
58. *E. Späth and O. Pesta*, Ber., 1933, **66**, 754
59. *F. Wessely and F. Kallab*, Monatsh., 1932, **59**, 161.
60. *C. H. Krauch, S. Farid, and G. O. Schenk*, Chem., Ber., 1966, **99**, 625.
61. *G. S. Hammond, C. A. Stout, and A. A. Lamola*, J. Amer. Chem. Soc., 1964, **86**, 3103
62. *M. Hasegawa, Y. Suzuki, and N. Kita*, Chem. Letters, 1972, 317.
63. *D. V. Rao, H. Ulrich, F. A. Stuber, and A. A. R. Sayigh*, Chem. Ber., 1973, **106**, 388.
64. *F. C. De Schryver, J. Put, L. Leenders, and H. Loos*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 6994.
65. *M. D. Cohen, G. M. J. Schmidt, and F. I. Sonntag*, J. Chem. Soc., 1964, 2000.
66. *J. W. Hanifin and E. Cohen*, Tetrahedron Letters, 1966, 1419.
67. *J. R. Johnson*, Org. Reactions, 1942, **1**, 210 [*Дж. Джонсон* — В сб.: Органические реакции. М., Издатинлит, 1948. Сб. 1, с. 267].
68. *S. Wawzonek*, in 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1951, vol. 2, p. 176 [*С. Вавзонек* — В кн.: Гетероциклические соединения./Под ред. Р. Эльдерфилда. М., Издатинлит, 1954. Т. 2, с. 134].

69. *S. Sethna and R. Phadke*, in Org. Reactions, 1953, **7**, 1. [*С. Сетна, Р. Пхадке* — В сб.: Органические реакции. М., Издатинлит, 1956. Сб. 7, с. 7].
70. *O. Dann and G. Illing*, Annalen, 1957, **605**, 158.
71. *E. Fischer and O. Nouri*, Ber., 1917, **50**, 693.
72. *V. R. Shah, J. L. Bose, and R. C. Shah*, J. Org. Chem., 1960, **25**, 677.
73. *H. Pauly and K. Lockemann*, Ber., 1915, **48**, 28.

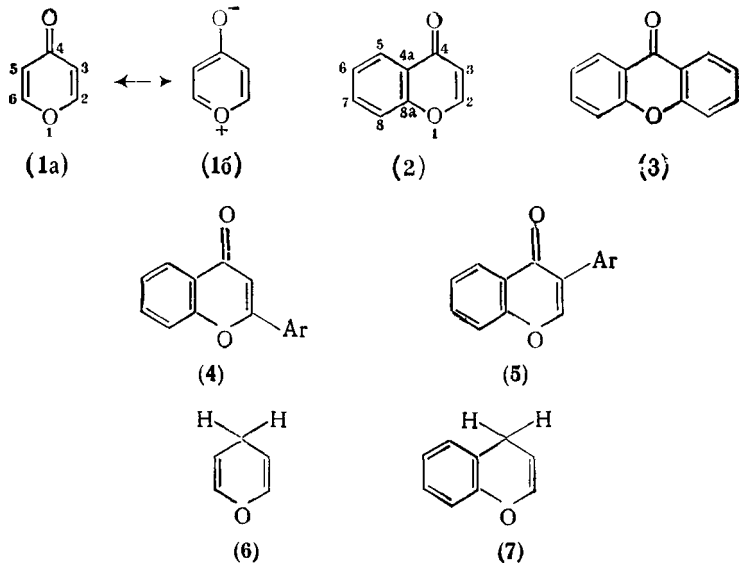
18.3. γ-ПИРОНЫ И ХРОМОНЫ

Дж. СТАУНТОН *(University of Cambrigde)*

18.3.1. ВВЕДЕНИЕ

О природе пиронов и их связи с другими кислородсодержащими гетероциклами много говорилось во введениях к главам 18.1 и 18.2, так что нет необходимости повторять это здесь. В настоящей главе будут рассмотрены γ-пирон (4*H*-пиранон-4) (**1**) и его важное бензаннелированное производное — хромон (бензо-4*H*-пиранон-4) (**2**). В дважды бензаннелированном производном — ксантоне (**3**) — характерные свойства пиронового кольца почти полностью подавлены по причинам, которые были обсуждены выше в связи с ксантилиевыми солями. Поэтому здесь эта система не будет рассматриваться, ее свойства обсуждены в обзоре [1].

Наиболее подробно изучены флавоны (**4**) и изофлавоны (**5**), которые представляют собой производные 2-арилхромона и 3-арилхромона, соответственно. Эти структуры лежат в основе флавоноидов природного происхождения и в связи с их важностью рассматриваются отдельно,

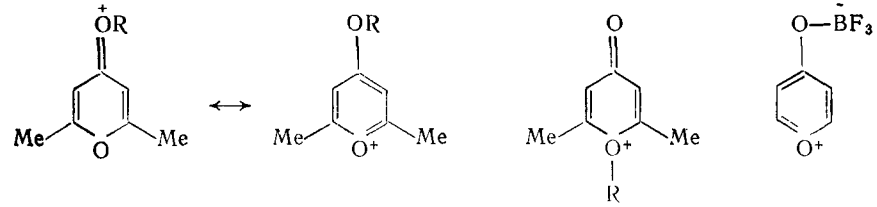


В данную главу включены также пирановые аналоги γ-пирона и хромона, играющие важную роль в рассматриваемых здесь химических превращениях, — 4*H*-пиран (**6**) и 4*H*-1-бензопиран (4*H*-хромен, γ-хромен) (**7**), соответственно.

18.3.2. γ-ПИРОНЫ

18.3.2.1. Свойства гетероцикла

По поводу химических свойств γ-пиронового кольца можно задать тот же вопрос, какой обсуждался в связи с α-пироном: рассматривать ли его как ароматический пиридиевый бетаин (**1б**) или как алифатический диенон (**1а**)? Можно утверждать, что бо́льшая часть свойств этого гетероцикла может быть удовлетворительно объяснена его алифатической природой. Однако с этой точки зрения некоторые свойства являются неожиданными, что ставило в тупик первых исследователей γ-пиронов. Во-первых, карбонильная группа этого соединения не проявляет обычных свойств оксогруппы, например, не образует гидразон или оксим (при реакции с фенилгидразином происходит расщепление гетероцикла) [2]. Отсутствие реакции по атому углерода карбонильной группы компенсируется исключительной реакционной способностью кислорода этой группы. Впервые это было продемонстрировано выделением кристаллического гидрохлорида при обработке 2,6-диметилпирона-4 хлороводородом [3]. Вопрос о строении продукта был вначале спорным, некоторые исследователи отдавали предпочтение структуре (**8**), в которой протонирование происходит по атому кислорода карбонильной группы, другие — альтернативному продукту (**9**), протонированному по эфирному кислороду. Загадочность химии γ-пирона еще усилилась в связи с открытием того факта, что при обработке γ-пиронов диметилсульфатом образуются кристаллические метоксониевые соли [4, 5]. Вновь были споры по поводу строения этих солей, причем как возможные обсуждались структуры (**10**) и (**11**).

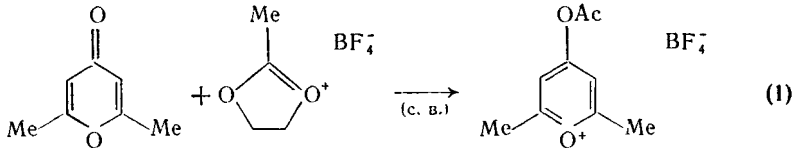


Загадка была решена в 1924 г. Арндтом, который предположил, что эфирный кислород γ-пирона может взаимодействовать своими

электронами с карбонильной группой, изменяя тем самым свойства последней [6]. Это было первое изложение теории мезомерии, которая в последующие десятилетия оказала глубокое влияние на взгляды химиков-теоретиков; таким образом, γ-пирон занимает важное место в истории органической химии.

Интересной особенностью химии γ-пирона является то, что он в некоторой степени обладает активностью, которую можно было бы ожидать от структуры пирилиевого бетаина (**1б**); частично этот эффект будет рассмотрен в дальнейшем. Значение pK_a пирона составляет только 0,1. Даже в 2,6-диметилпроизводном, метильные группы которого расположены идеально для стабилизации положительного заряда в соответствующем пирилиевом катионе, значение pK_a не превышает 0,4 [7]. Приведенные значения сравнимы с таковыми для мочевины (pK_a 0,1) и нитроанилина (pK_a 1,0) — соединений, являющихся слабыми азотистыми основаниями. Тем не менее значение pK_a γ-пирона удивительно высоко по сравнению с pK_a других кислородных оснований, таких, например, как ацетон (pK_a −7,2).

Основные и нуклеофильные свойства атома кислорода карбонильной группы ныне хорошо изучены, поскольку исследование их было начато еще на рубеже столетий. Кислоты Льюиса, так же как протонные кислоты, образуют оксониевые соли; например, трифторид бора образует производные типа (**12**) [8]. Для получения метоксониевых солей можно использовать разнообразные метилирующие агенты, включая диметилсульфат, тетрафторборат триметилоксония [9], фторборат диметоксифенилкарбения [10], метил-*о*-нитробензолсульфонат [11] и метилфторсульфонат [2]. Метилтозилат и метилиодид неэффективны, хотя последний может быть с успехом применен в присутствии тетрафторбората серебра [13]. При использовании диэтилсульфата могут быть получены этильные аналоги. 2,6-Диметилпирон-4 при взаимодействии с фторборатом 2-метил-1,3-диоксоления (ацетилирующий агент) был превращен в *о*-ацетоксипроизводное (схема 1) [8]. Из этой работы ясно, что γ-пироны имеют бо́льшую степень ароматичности, чем α-пироны.

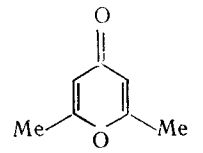


(1)

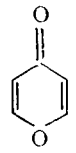
Несмотря на относительную легкость образования метоксониевых солей, физические свойства γ-пиронового кольца, как и его α-изомера, больше согласуются с алифатической, чем с ароматической структурой. Так, хотя дипольный момент γ-пирона (4 Д) выше вычисленного для неароматической системы значения (1,8 Д), что указывает на определенную поляризацию, характерную для

пирилиевого бетаина, в то же время для последнего вычисленное значение дипольного момента много больше (22 Д), так что степень делокализации относительно мала [14]. С алифатической структурой согласуются и спектральные свойства γ-пиронового кольца. В ИК-спектре полоса, соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы, находится в области 1650 $см^{-1}$ [15]. Соответствующие полосы в спектрах α-пиронов находятся в области 1730—1740 $см^{-1}$. На первый взгляд может показаться, что в карбонильной группе γ-изомера в значительно большей степени, чем можно было бы ожидать от алифатической структуры, проявляются свойства простой связи. Однако в спектрах кросс-сопряженных циклогексадиенонов, которые несомненно являются алифатическими соединениями, полоса поглощения карбонильной группы также находится в области 1650 $см^{-1}$, так что низкую частоту валентных колебаний карбонильной группы не следует объяснять ароматичностью π-системы γ-пиронового кольца. Более того, даже в гидрохлоридах γ-пиронов, по-видимому, связь между С-4 и атомом кислорода имеет в значительной степени характер двойной связи. Так, полоса поглощения этой связи находится обычно около 1500 $см^{-1}$, что много выше значения, характеризующего валентные колебания связи С—О в фенолах (1230—1140 $см^{-1}$) [16].

УФ-Спектры простых γ-пиронов характеризуются интенсивной полосой поглощения в области 250 нм (ε 13 000) [17]. В качестве типичных примеров приведены $\lambda_{макс}$ для соединений (**13**) и (**14**). В обоих случаях наблюдаемые значения $\lambda_{макс}$ могут быть удовлетворительно объяснены приведенными алифатическими структурами.



(**13**) $\lambda_{макс}$ 247 нм (ε 14 000)



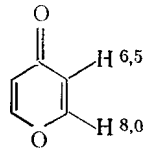
(**14**) $\lambda_{макс}$ 245 нм (ε 13 000)

В спектрах ЯМР γ-пиронов могут быть найдены некоторые проявления ароматического кольцевого тока. Значения химических сдвигов (δ) в спектрах ПМР ключевых соединений приведены ниже [18]. Отметим, что сигналы обоих протонов в γ-пироне (**15**) сдвинуты приблизительно на 1 $млн^{-1}$ в слабое поле по сравнению с соответствующими сигналами в спектре модельного соединения (**16**). Однако при сравнении с эквивалентными сигналами α-пирона (**17**) оказывается, что кольцевой ток в обоих пиронах приблизительно одинаков. Так, сигнал протона в положении 2 γ-пирона имеет приблизительно такой же химический сдвиг, что и сигнал протона в положении 6 α-изомера (оба атома углерода связаны с кислородом гетероцикла), протоны в положениях 3 соединений

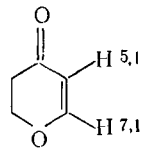
Таблица 18.3.1. Химические сдвиги сигналов атомов углерода цикла γ-пиронов в спектрах ЯМР ^{13}C (в $CDCl_3$; относительно Me_4Si) [18a]

Соединение	Химический сдвиг, млн$^{-1}$		
	C-2	C-3	C-4
2,6-Диметилпирон-4	165,6	113,6	179,9
2,6-Дифенилпирон-4	163,2	111,2	180,0
2,6-Диметоксипирон-4	152,7	120,1	178,7
2-Фенилпирон-4	164,0	112,2	179.2
Хромон	155,6	113,0	177,6

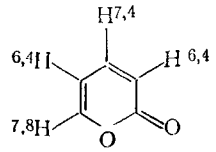
(15) и (17), находящиеся рядом с карбонильной группой, также имеют практически одинаковые химические сдвиги.



(15) $J_{2,3} = 6{,}3$ Гц

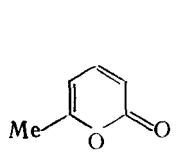


(16) $J_{2,3} = 6{,}0$ Гц

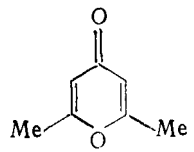


(17)

Та же картина наблюдается при сравнении спектров ЯМР ^{13}C α- и γ-пиронов (табл. 18.3.1; ср. табл. 18.2.1, разд. 18.2.2.1). Химические сдвиги для положений 6 и 3 α-изомера (**18**) (163 и 113 млн$^{-1}$) близки сдвигам соответственно положений 6 (или 2) и 3 (или 5) (166 и 114 млн$^{-1}$) γ-изомера (**19**). Отметим, однако, интересное различие химических сдвигов для атомов углерода карбонильных групп. В случае γ-изомера (**19**) значение этого химического сдвига составляет около 180 млн$^{-1}$, что характерно для производных γ-пирона (см. табл. 18.3.1), тогда как для α-пирона (**18**) и других α-пиронов (см. табл. 18.2.1, разд. 18.2.2.1) — примерно 160 млн$^{-1}$. Следовательно, спектроскопия ЯМР ^{13}C может в будущем стать еще одним методом, позволяющим различать α- и γ-пироны.



(18)

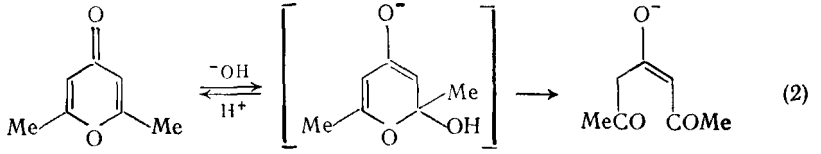


(19)

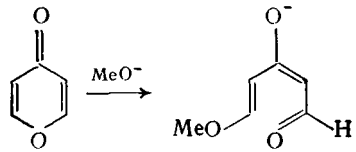
Химические свойства α- и γ-пироновых колец похожи, хотя и зависят от положения карбонильной группы. Поэтому ниже главной темой обсуждения будет сравнение химических свойств двух пироновых систем. Следует также учитывать потенциальную ароматичность гетероцикла. Однако многие реакции, которые следует

здесь обсудить, можно удовлетворительно объяснить только в том случае, если рассматривать γ-пирон как α,β-ненасыщенный кетон. Поэтому вопрос об ароматичности будет подниматься лишь тогда, когда это будет создавать дополнительные возможности для понимания природы обсуждаемых реакций.

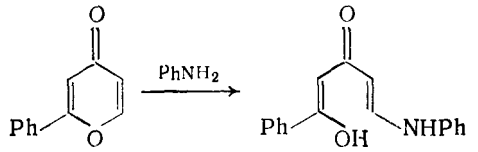
γ-Пирон подвергается нуклеофильной атаке в положения 2, 4 или 6. Атака в положения 2 или 6 сопровождается раскрытием гетероцикла, что напоминает поведение пирилиевых солей. В этом случае продукт раскрытия кольца является либо 1,3,5-трикетоном, либо эквивалентным производным (см. схемы 2—4). Особенно важна реакция с гидроксидами [19]. В некоторых случаях ациклический продукт может быть выделен осторожным подкислением. Однако обычно трикетоны самопроизвольно рециклизуются в γ-пироны и не могут быть выделены.



(2)

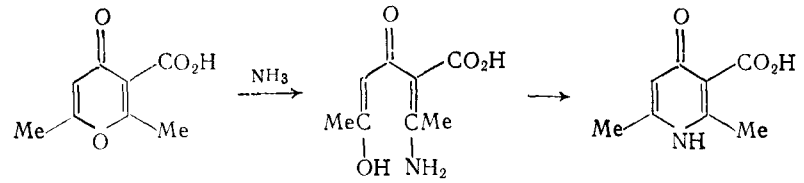


(3)



(4)

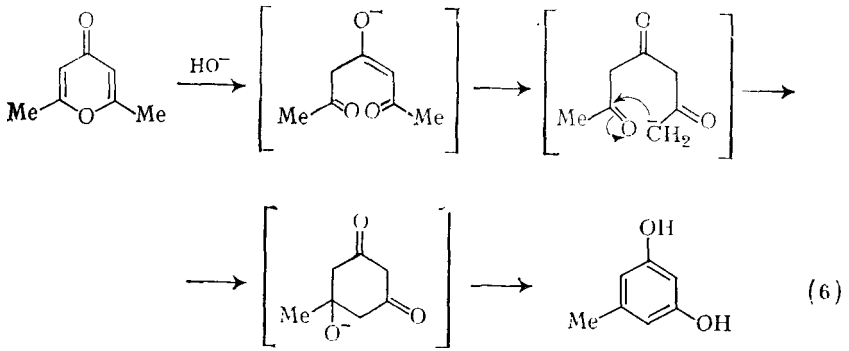
Ациклический продукт реакции с аммиаком неустойчив и рециклизуется с образованием γ-пиридона (схема 5) [20]. Это превращение представляет собой один из наиболее эффективных путей синтеза азотсодержащих гетероциклов такого типа.



(5)

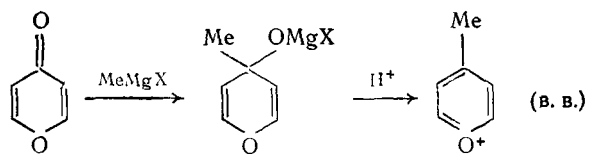
Продукт, образующийся по схеме (2), тоже может подвергаться циклизации *in situ* после депротонирования одной из метильных

групп, приводящего к образованию карбаниона, который может атаковать карбонильную группу на другом конце цепи. Продуктом такой реакции является производное бензола (схема 6). Открытие этого процесса побудило Колли предложить теорию поликетидного биосинтеза [21]. Эти превращения показывают, что подобно α-пиронам и пирилиевым соединениям γ-пироны могут найти интересное применение в органическом синтезе, хотя до сих пор возможность этого в случае γ-пиронов почти полностью отрицалась.



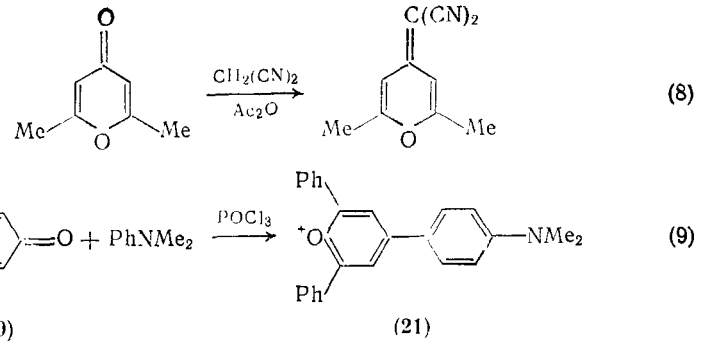
(6)

В некоторых реакциях атаке подвергается положение 4, а не положение 2. Например, реагенты Гриньяра атакуют преимущественно карбонильную группу, образуя сначала 4*H*-пиранол-4, который после подкисления превращается в соответствующее 4-замещенное пирилиевое соединение [22] (см., например, схему 7) [23]. Этот метод является удобным путем синтеза 4-замещенных пирилиевых соединений, имеющих свободные положения 2 и 6, но требует тщательного соблюдения условий реакции. Например, реагент Гриньяра быстро смешивают с эфирным раствором пирона и через 1—2 мин реакционную смесь выливают в охлаждаемый льдом водный раствор кислоты.



(7)

В аналогичном процессе используется атака положения 4 γ-пирона углеродным нуклеофилом (схема 8) [24, 25]. Катализатором является ацилирующий агент, поэтому возможно, что пирон сначала превращается в 4-ацетоксипирилиевое соединение, которое далее подвергается обычному нуклеофильному замещению указанного ранее типа (см. схему 10 в гл. 18.1). Аналогично можно объяснить превращение пирона (20) в соединение (21) (схема 9) [26].

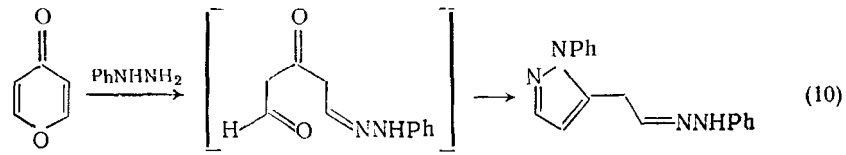


(8)

(9)

(20) (21)

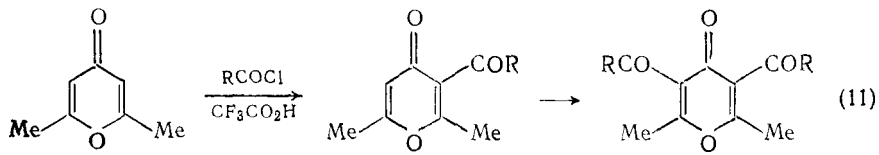
И, наконец, при образовании пиразолов, например (23) [получаемого взаимодействием фенилгидразина с γ-пироном (схема 10)], нуклеофильная атака происходит по всем трем способным к реакции положениям гетероцикла [27]. По-видимому, сначала атакуется положение 2 с последующим раскрытием кольца и образованием промежуточного β-дикетона (22); как известно, такие соединения в условиях этой реакции образуют пиразолы.



(10)

(22) (23)

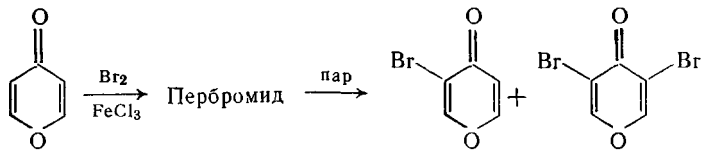
Примеров электрофильного замещения γ-пиронового кольца известно относительно мало, возможно потому, что многие реагенты преимущественно атакуют карбонильный кислород с образованием инертных пирилиевых производных. Наиболее ярким примером является ацилирование γ-пирона в положения 3 и 5 (в одно или в оба в зависимости от условий) с использованием галогенангидрида или ангидрида в присутствии катализатора — трифторуксусной кислоты (схема 11) [28]. Эта реакция имеет внешнее сходство с ацилированием производных бензола по Фриделю — Крафтсу.



(11)

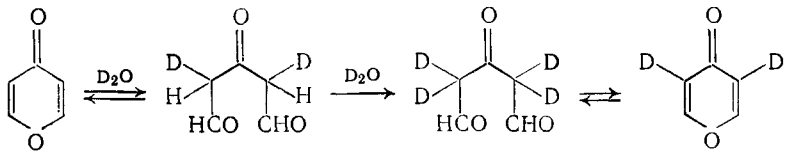
Можно получить также моно- и дибромзамещенные γ-пироны. В этом случае, однако, реакция идет через электрофильное присоединение, приводящее к пербромпроизводному, которое затем

при действии водяного пара разлагается с образованием продуктов замещения (схема 12) [29].



(12)

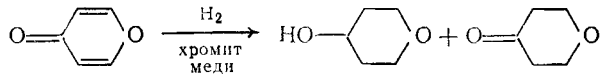
Другой реакцией замещения, которая не так проста, как кажется на первый взгляд, является дейтерообмен (схема 13) [30] Реакция не наблюдается в случае 2,6-диметилзамещенных (которые, как можно было бы ожидать, скорее более чувствительны к электрофильной атаке, чем γ-пирон). Более того, оба атома кислорода пироновой системы обмениваются с кислородом воды, меченной ^{18}O. Поэтому кажется вероятным, что дейтерообмен идет не при протонировании определенных атомов углерода пиронового кольца, а при енолизации нециклического трикетопроизводного (**24**), которое в условиях реакции находится в равновесии с пироном.



(13)

(**24**)

Наиболее надежным методом восстановления γ-пиронового кольца является каталитическое гидрирование. В качестве основного продукта при этом обычно получается тетрагидропиранол, хотя иногда могут быть выделены также соответствующие кетоны (см., например, схему 14) [31]. Другие методы восстановления ненадежны и в случае γ-пиронов обычно дают сложные смеси.

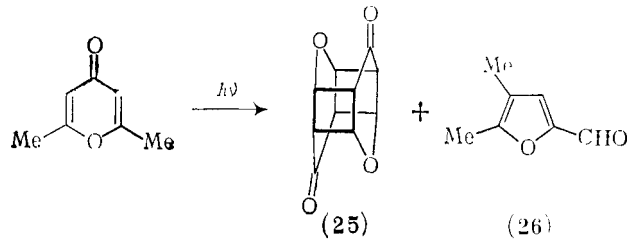


(14)

Кольцо γ-пирона подвергается ряду интересных перициклических реакций, хотя по сравнению с α-изомером их число ограничено. Так, реакции Дильса — Альдера, составляющие важную часть химии α-пирона, невозможны с γ-пироном, так как его двойные углерод-углеродные связи разделены карбонильной группой и не могут образовать сопряженный диен. γ-Пирон имеет, по существу, π-систему кросс-сопряженного циклогексадиенона, в связи с чем для него возможны многие фотохимические реакции.

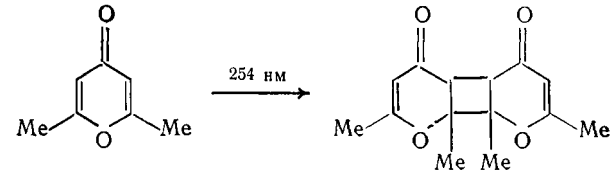
При облучении концентрированного раствора или кристаллического 2,6-диметилпирона-4 с высоким выходом образуется димер, которому была приписана каркасная структура «голова к хвосту»

(**25**). При проведении реакции в разбавленном растворе образуется также небольшое количество фурана (**26**), но димер все же остается главным продуктом (схема 15) [32]. Позднее было обнаружено, что облучение при 254 нм приводит к смеси димеров и что в этом случае главным продуктом является «раскрытый» димер (**27**) «голова к голове» (схема 16) [33]. Каркасный димер (**25**) при обработке кислотой превращается в исходный мономер.



(15)

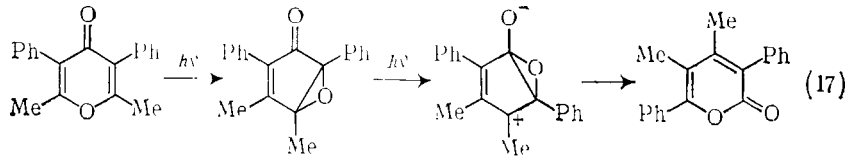
(**25**) (**26**)



(16)

(**27**)

Фотохимическое поведение γ-пиронов существенно изменяется с увеличением объема заместителей. Так, в случае сильно замещенного производного (**28**) димеризация подавляется, и доминирующей фотохимической реакцией становится перегруппировка с образованием изомерного α-пирона (**30**) [34]. Эта реакция не сенсибилизируется ацетоном или ацетофеноном, и поэтому полагают, что она включает синглетные возбужденные состояния и происходит через интермедиат (**29**) (схема 17).



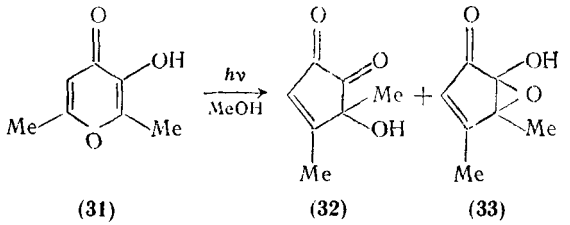
(17)

(**28**) (**29**) (**30**)

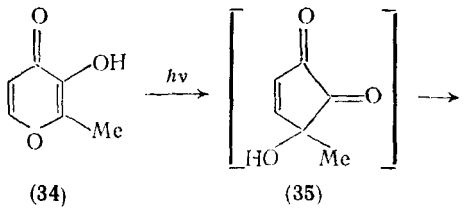
Если в положении 3 имеется гидроксигруппа, перегруппировка происходит только частично. Например, облучение соединения (**31**) в метаноле дает смесь продуктов (**32**) и (**33**) (1 : 1), образующихся тем же путем, что и интермедиат (**29**) предыдущей реакции [34].

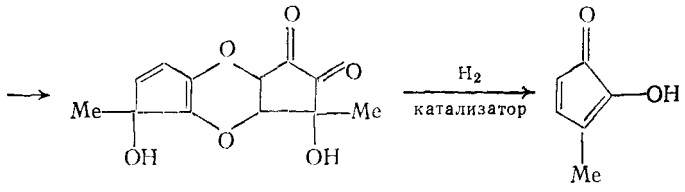
Монометилированный аналог (**34**) подвергается по существу эквивалентной фотохимической реакции (схема 19), но интермедиат (**35**) димеризуется с образованием соединения (**36**) (или его

изомера). Димер может быть гидрогенолизом превращен в производное циклопентана (37), которое представляет интерес как один из компонентов, обусловливающих запах кофе.



(18)

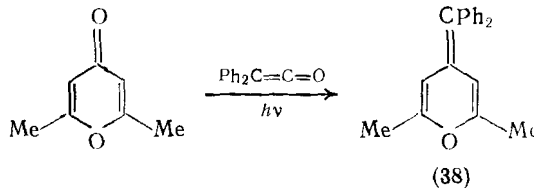




(19)

Эти фотохимические перегруппировки γ-пиронового кольца тесно связаны с некоторыми фотохимическими реакциями пирилиевых соединений, рассмотренными в гл. 18.1. Это, в частности, относится к реакциям 4-гидроксипирилиевых солей, которые образуются *in situ* при растворении соответствующего γ-пирона в сильной кислоте.

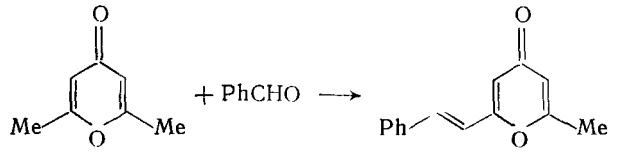
Помимо димеризации и перегруппировки γ-пироны подвергаются также другой фотохимической реакции. Это [2 + 2]-циклоприсоединение кетена к карбонильной группе с последующим отщеплением диоксида углерода и образованием метиленпирана, например (38) [35]. В этой реакции, как и во всех других описанных выше фотохимических реакциях, кольцо γ-пирона ведет себя подобно простым алифатическим соединениям.



(20)

18.3.2.2. Реакции с участием заместителей

Заместители в кольце γ-пирона подвергаются тем же превращениям, что и заместители α-пиронового кольца. Так, метильные группы в положениях 2 и 6 конденсируются с альдегидами (схема 21) или с азотистой кислотой [36]. Описано их бромирование *N*-бромсукцинимидом (схема 22) [37].

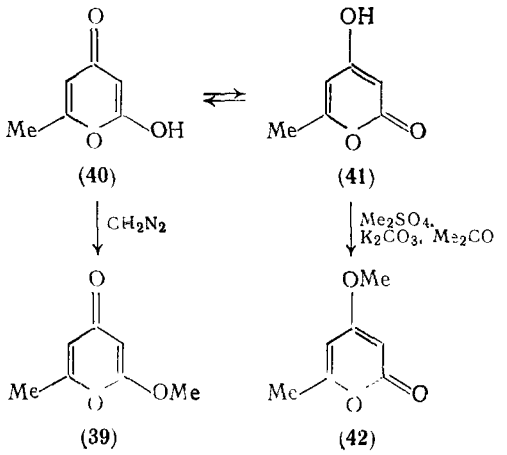


(21)

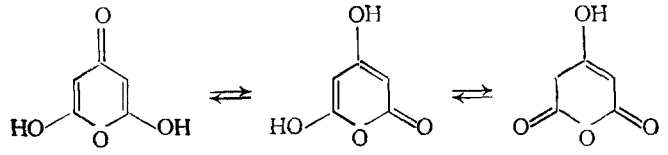


(22)

Если гидроксигруппа расположена в положении 2 или 6, как в соединении (**40**), то возможно таутомерное превращение с образованием 4-гидроксипирона-2 (**41**). Хотя α-пирон обычно является главным компонентом равновесной смеси (см. разд. 18.2.2.2), в зависимости от условий реакции можно получить 2-метоксипирон-4 (**39**) или 4-метоксипирон-2 (**42**) (схема 23). Следует особо отметить другой пример таутомерии этого типа, в котором основным компонентом смеси является не γ- и не α-пирон, а моноенол (**43**) (схема 24) [38]. Приведенный факт прекрасно демонстрирует положение, неоднократно отмечавшееся при обсуждении как α-, так и γ-пиронов: хотя оба гетероцикла являются потенциально ароматическими, степень стабилизации их π-систем несущественна по сравнению с бензолом и его производными.



(23)

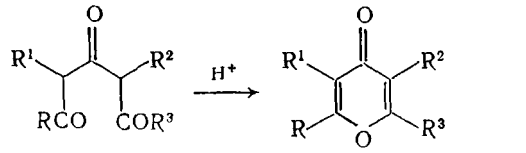


(24)

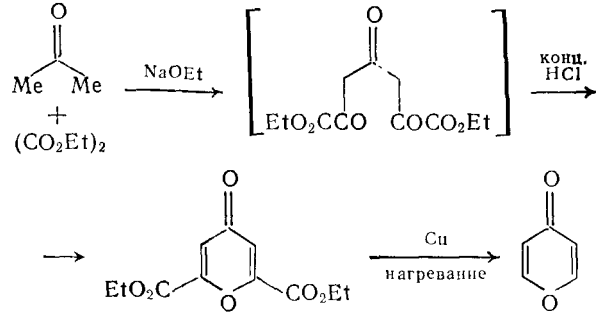
(43)

18.3.2.3. Методы получения γ-пиронов

В основе многих важных методов синтеза γ-пиронов лежит дегидратация 1,3,5-трикетонов (схема 25). Этот процесс является обратным обсужденному ранее гидролизу (см. схему 2) и идет настолько легко, что обычно происходит спонтанно. До самого последнего времени лимитирующим фактором была недоступность 1,3,5-трикетонов, и поэтому многие годы γ-пироны получали с помощью ограниченного набора специфических реакций. Первая из них, приводящая к незамещенному γ-пирону, представлена на схеме (26) [39]; этот метод недостаточно гибок.

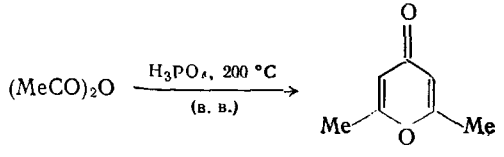


(25)

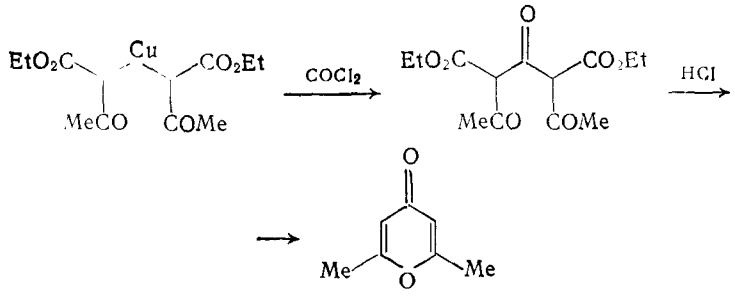


(26)

2,6-Диметилпирон-4 может быть легко получен интересной конденсацией уксусного ангидрида (схема 27) [40]. И здесь возможности реакции ограничены, но она является очень удобным путем получения симметричных производных γ-пирона. Другой способ получения 2,6-дизамещенных γ-пиронов приведен на схеме (28) [41].

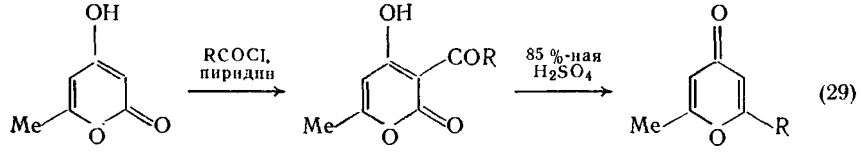


(27)



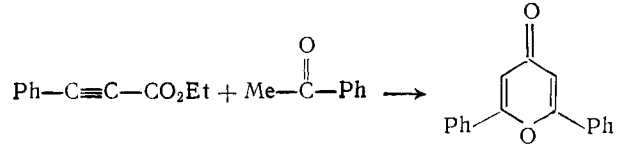
(28)

Рассмотренные выше примеры синтезов γ-пиронов эффективны лишь в случае двух одинаковых заместителей. Разработан способ получения γ-пиронов с различными заместителями в положениях 2 и 6 (схема 29) [42, 43], причем вместо метильной группы может быть и другой заместитель (методы синтеза необходимых α-пиронов приведены в гл. 18.2).

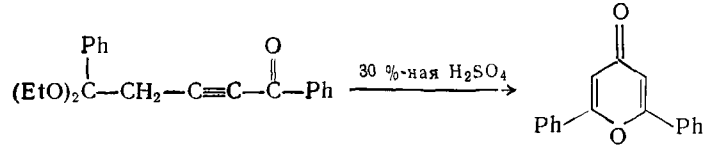


(29)

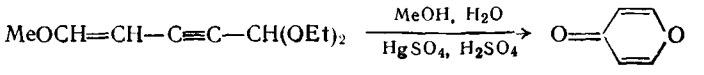
Попытки найти замену недоступным β-трикетонам привели к использованию интермедиатов, у которых вместо одной из карбонильных групп имеется ацетиленовый заместитель (схемы 30 [44], 31 [45], 32 [46]). Последний перед циклизацией в γ-пирон может быть превращен в карбонилсодержащую группировку путем гидратации с помощью одного из стандартных методов. Исходные соединения могут быть легко получены обычными методами химии ацетилена. Возможности этих реакций еще полностью не исчерпаны, однако ясно, что две из них (схемы 30, 31) могут быть в принципе использованы для синтеза широкого набора γ-пиронов с разными заместителями в положениях 2 и 6.



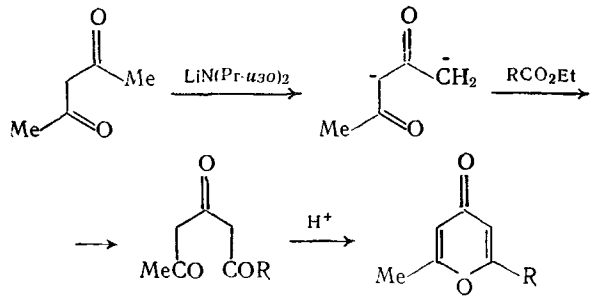
(30)



(31)



(32)



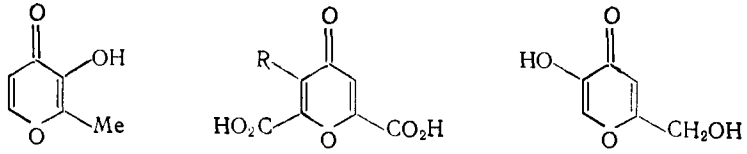
(33)

В последние годы рассмотренные методы были, однако, вытеснены прямым синтезом, в котором β-трикетон получают ацилированием дианиона β-дикетона [47]. Этот метод (схема 33) очень напоминает синтез α-пиронов (см. схему 32, гл. 18.2). Он может быть использован для получения γ-пиронов с заместителями не только в положениях 2 и 6, но и в положениях 3 и 5.

18.3.2.4. Важнейшие представители γ-пиронов [48—50]

Несколько простых γ-пиронов являются природными продуктами. Один из них — мальтол (**44**), выделенный из сосновых игл и коры лиственницы [51]. В частности, он представляет особый интерес для пивоваров как один из компонентов запаха, возникающего в процессе прогревания ячменя при производстве солода.

Природными γ-пиронами являются также хелидоновая (**45**) и меконовая (**46**) кислоты. Первая продуцируется чистотелом (*Chelidonium magus*) наряду с изохинолиновыми и протоберберинovыми алкалоидами [52], вторая — опиумным маком (*Papaver somniferum*) наряду с хорошо известными опиумными алкалоидами, относящимися к бензилизохинолинам [53]. Не ясно, является ли связь γ-пиронов и бензилизохинолиновых алкалоидов случайной или физиологически важной.

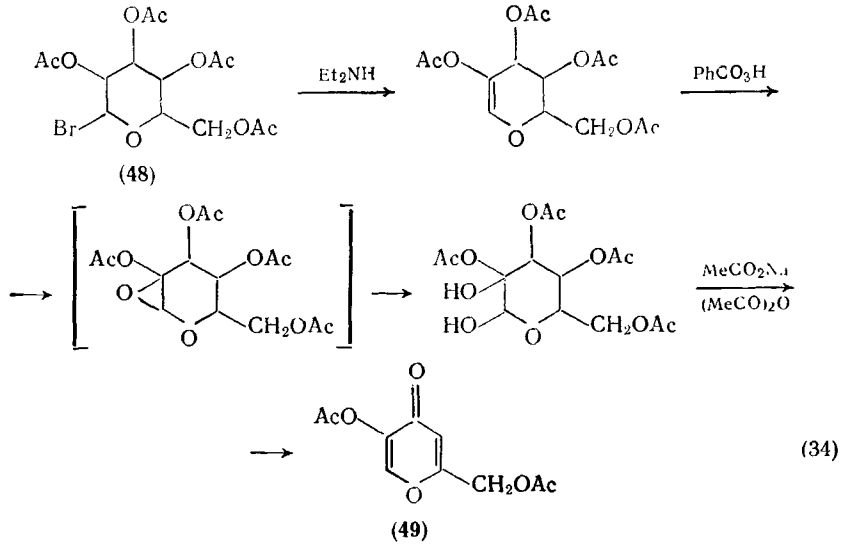


(**44**) (**45**) R = H (**46**) R = OH (**47**)

Интересным соединением является койевая кислота (**47**), продуцируемая различными плесневыми грибками (главным образом, рода *Aspergillus*) при их выращивании на глюкозе или ксилозе [54]. При оптимальных условиях до 60 % сахара может превратиться в койевую кислоту. Биологическое значение этого превращения неясно, хотя известно, что указанная кислота проявляет слабую антибиотическую активность.

Поскольку койевая кислота является 3-гидроксипироном, ее химия представляет особый интерес. Гидроксигруппа в положении 3 имеет необычно кислый характер (pK_a 7,9), в связи с чем соединение (**47**) и было названо кислотой. Эта гидроксильная группа предпочтительно метилируется диметилсульфатом в присутствии щелочи; соответствующий простой метиловый эфир может быть гидролизован основанием.

3-Гидроксипироны трудно получить любым из приведенных выше методов. Однако диацетат койевой кислоты (**49**) был синтезирован (схема 34) из соединения (**48**), получаемого непосредственно из глюкозы.



(**48**)

(**49**)

(34)

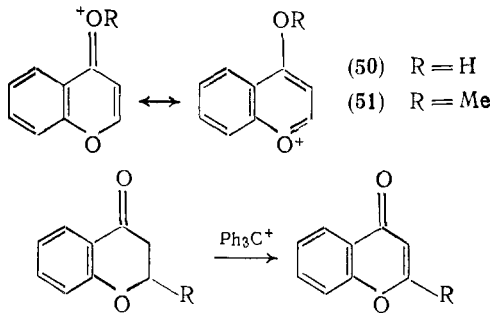
18.3.3. ХРОМОНЫ

18.3.3.1. Свойства гетероцикла

По свойствам гетероцикла хромоны в основном подобны γ-пиронам, хотя, как и в случае кумаринов и бензопирилиевых соединений, бензаннелирование приводит к модификации некоторых свойств этой системы.

Подобно γ-пирону хромон при обработке сухим HCl в эфире легко образует гидрохлорид (**50**) [56]. Интересно, что pK_a бензаннелированной системы (2,0) существенно выше, чем у γ-пирона (0,1) [57]. Атом кислорода карбонильной группы также может метилироваться метил-*о*-нитробензолсульфонатом с образованием мегоксониевой соли (**51**) [11]. Как и в случае γ-пирона, эти реакции отражают скрытую ароматичность гетероцикла. То же можно сказать и о легкости окисления хроманонов в хромоны при

обработке таким относительно мягким окислительным агентом, как трифенилметил-катион (схема 35) [58].



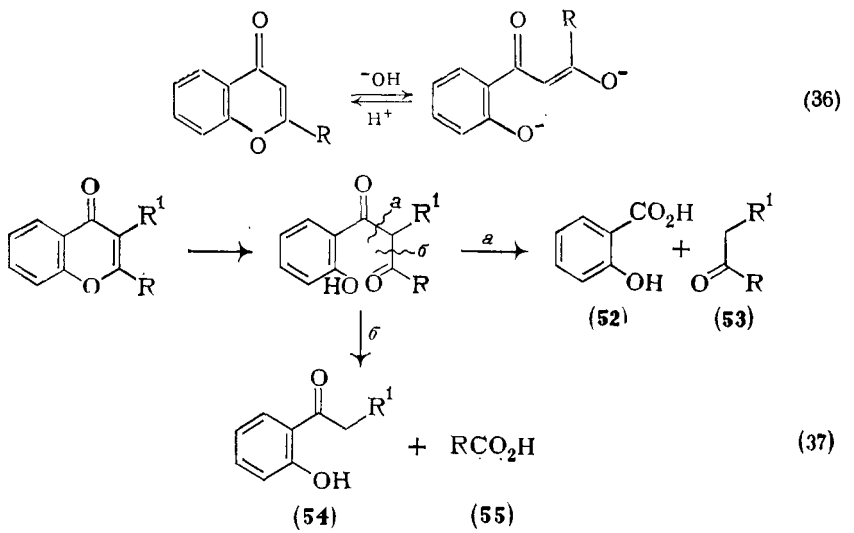
(35)

Как и в случае γ-пиронов, спектральные свойства хромонов лучше интерпретируются, если считать, что этот гетероцикл имеет алифатическую π-систему. Во-первых, в ИК-спектре хромона валентным колебаниям карбонильной группы отвечает частота 1660 $см^{-1}$ [50]. Это несколько выше, чем соответствующее поглощение γ-пирона ($\nu_{макс}$ 1650 $см^{-1}$) и ниже частоты поглощения карбонила кумарина ($\nu_{макс}$ 1710 $см^{-1}$). Следовательно, ИК-спектроскопию можно использовать для выяснения принадлежности соединения к хромонам или кумаринам.

Для УФ-спектров хромонов характерно наличие двух максимумов в области 225 и 290 нм. Например, сам хромон имеет $\lambda_{макс}$ 245 (ε 10 000) и 297 нм (ε 6460) [60].

В спектре ПМР хромона сигналы протонов в положениях 2 и 3 находятся соответственно при 7,88 и 6,32δ [18]. Они очень близки к значениям, найденным для сигналов аналогичных протонов γ-пирона (8,0 и 6,5δ), т. е. бензаннелирование не влияет существенно на кольцевой ток гетероцикла. То же заключение можно сделать при сравнении данных спектров ЯМР ^{13}C хромона и γ-пирона [сдвиг в слабое поле на 10 $млн^{-1}$ сигнала С-2 у 2,6-диметилпирона-4 (см. табл. 18.3.1, разд. 18.3.2.1) может быть отнесен за счет замены атома водорода метильной группой].

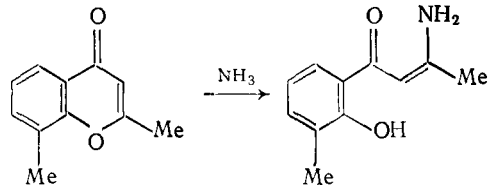
Как и следовало ожидать, нуклеофилы присоединяются в положение 2, как и в случае простых γ-пиронов, а положение 6 не затрагивается вследствие бензаннелирования. Под действием гидроксид-иона гетероцикл раскрывается, причем образуется соль β-дикетона (схема 36). Свободный дикетон обычно невозможно выделить, так как при подкислении он циклизуется и вновь образуется хромоновая система [61]. Длительная жесткая обработка щелочью может привести к расщеплению углерод-углеродной связи остатка β-дикетона с образованием смеси продуктов. В зависимости от того, какая из связей расщепляется преимущественно, смесь может состоять главным образом из соединений (**52**) и (**53**) или (**54**) и (**55**) (схема 37) [62]. Этот тип гидролитического расщепления широко используется для доказательства строения хромонов.



(36)

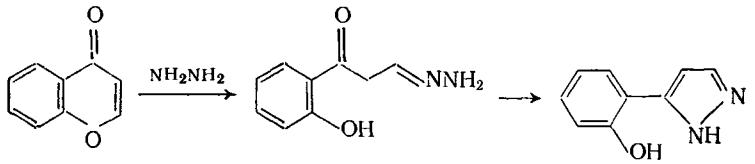
(37)

При реакции с аминами происходит раскрытие кольца (схема 38) с образованием соединения типа (**56**). Нециклические продукты этого типа, как в случае кумаринов и бензопирилиевых соединений, не способны к рециклизации с образованием азотистого аналога исходного гетероцикла вследствие устойчивости бензольного кольца к нуклеофильной атаке.



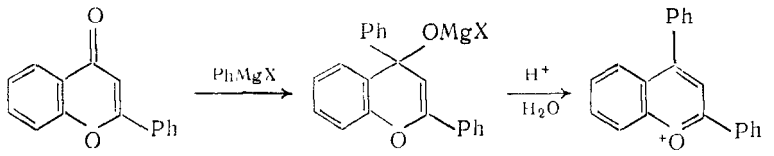
(38)

При взаимодействии с гидразином и его производными раскрытие кольца сопровождается циклизацией с образованием пиразолов, например (**57**) (схема 39) [64]. В этой реакции хромоны ведут себя аналогично простым γ-пиронам, но в случае последних реакция идет дальше и вторая молекула нуклеофила атакует второе свободное α-положение, эквивалентное фенольной группировке в соединении (**57**).



(39)

Иногда образуются продукты атаки положения 4, а не положения 2. Например, реагент Гриньяра присоединяется по карбонильной группе (схема 40) [65]. Этот процесс, конечно, является кинетически контролируемым. Значение кинетического фактора для определения общего направления реакций, инициируемых нуклеофильной атакой пиронового кольца, уже обсуждалось в связи с аналогичными реакциями кумаринов (см. разд. 18.2.3.1).



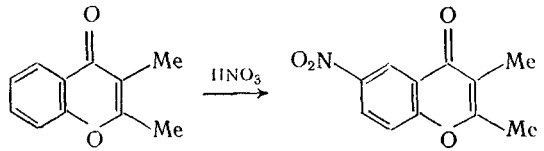
(40)

Атакой кольца хромона углеродным нуклеофилом можно объяснить и превращение, протекающее по схеме (41) [66]. В этом примере карбанион, возникающий из метильной группы, атакует положение 2, а не 4, возможно, потому, что образующийся в первом случае продукт может ароматизироваться в условиях реакции.

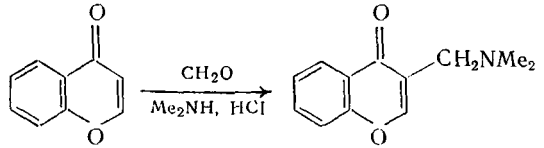


(41)

Оба кольца хромона относительно устойчивы к атаке электрофилами. Однако в жестких условиях эта система может нитроваться с преимущественным образованием 6-нитропроизводного (схема 42) [67]. Реже наблюдается электрофильная атака гетероцикла. Однако последний вступает в реакцию Манниха, при которой вероятнее происходит электрофильная атака β-дикетона, образующегося при гидролитическом расщеплении кольца, а не атака непосредственно системы хромона (схема 43).

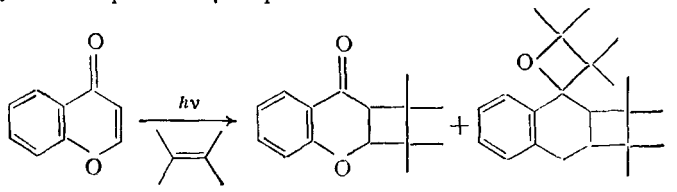


(42)



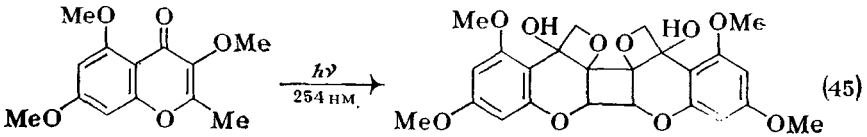
(43)

По фотохимическому поведению хромоны подобны γ-пиронам. Однако в одном важном отношении они существенно отличаются от простого пирона и кумарина: образование димера, по-видимому, не является основной реакцией. Напротив, эта система легко образует продукты несенсибилизированного фотоприсоединения с многими алкенами, включая тетраметилэтилен, циклопентен, диметилацеталь кетена, а также бутин-2. В случае тетраметилэтилена (схема 44) главным продуктом является производное циклобутана (**58**), а одним из минорных продуктов — бисаддукт (**59**) [68]. Тем не менее при подходящих условиях из хромонов могут образовываться димеры (схема 45) [69]. Полагают, что оксетановые кольца в соединении (**60**) образуются в результате вторичных фотохимических реакций, происходящих после образования простого димера. Излишне говорить, что бензаннелирование гетероцикла препятствует образованию каркасных димеров, подобных характерным продуктам облучения простых γ-пиронов.



(58) (59)

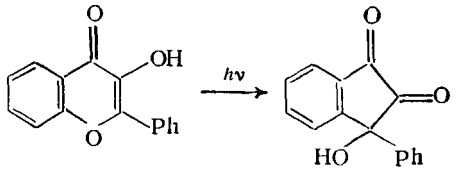
(44)



(60)

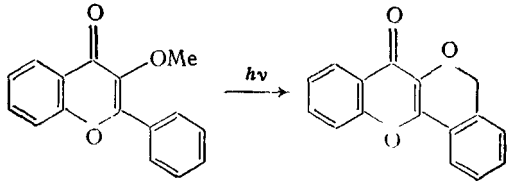
(45)

Перегруппировка 2-арил-3-гидроксихромона (**61**) в дикетон (**62**) (схема 46) имеет прямую аналогию в фотохимии простых γ-пиронов (см. схему 18). В случае соответствующего эфира енола (**63**) перегруппировка невозможна, и основной реакцией становится циклизация с образованием продукта (**64**), имеющего дополнительное пирановое кольцо (схема 47) [70].



(61) (62)

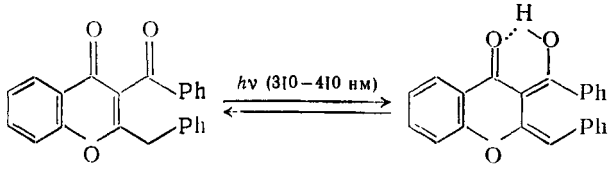
(46)



(63) (64)

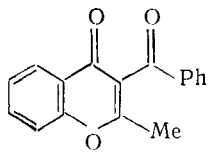
(47)

При наличии подходящих заместителей хромоны подвергаются важной фотохромной реакции. Так, 2-алкил-3-ацилхромон (**65**) превращается при облучении в ярко-оранжевый енол (**66**) (схема 48). Обратное превращение в бесцветный хромон может происходить фотохимически или благодаря переносу протона с помощью растворителя.

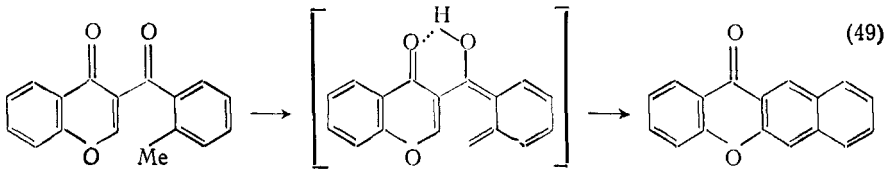


(65) (66) (48)

Подобная фотоенолизация известна для 1-метилбензофенонов [71]. В ряду хромона возможность протекания этого процесса зависит от характера заместителей. Так, хромон (**67**) при облучении не образует енола, в то время как его изомер (**68**), в котором потенциально кислая метильная группа присоединена к карбоциклическому, а не к гетероциклическому остатку, легко енолизируется [66]. Образовавшийся в результате этого енол (**69**) далее в результате циклоприсоединения к хромоновой системе образует тетрациклический продукт (**70**) (схема 49).

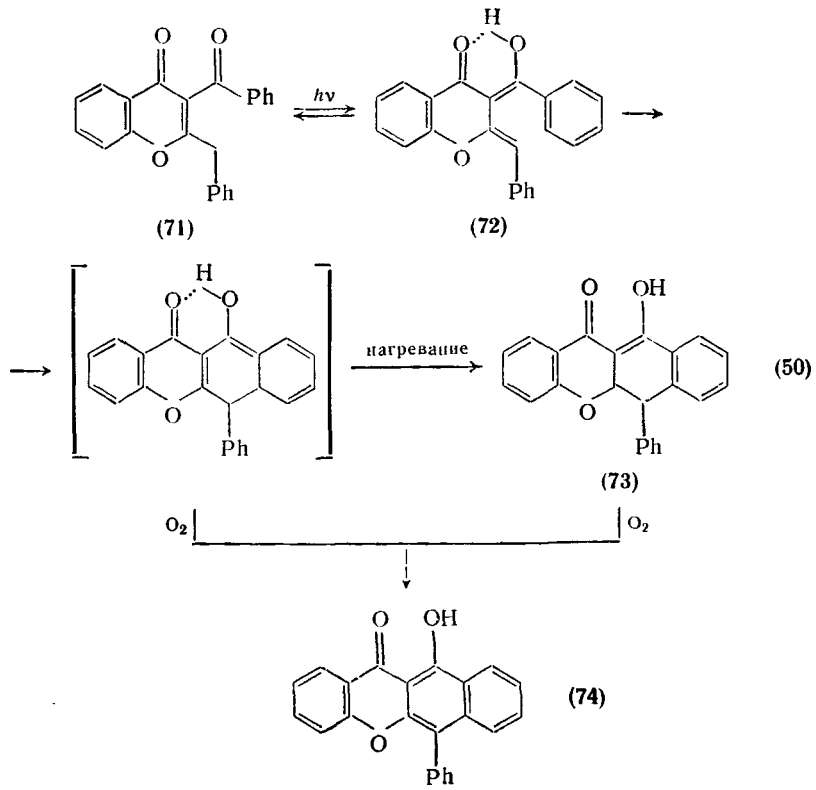


(67)



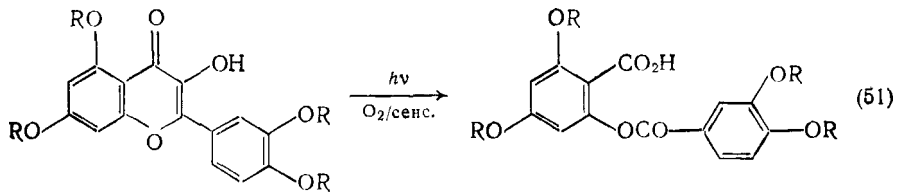
(68) (69) (70) (49)

То же происходит и при продолжительном облучении бензоилхромона (**71**) [66] (схема 50). Енол (**72**) претерпевает внутримолекулярную циклизацию с участием одного из фенильных колец. В отсутствие кислорода накапливается дигидропроизводное (**73**), а не конечный продукт (**74**).



(71) (72) (73) (74) (50)

Следует упомянуть также фотохимическую реакцию 2-арил-3-гидроксихромонов (флавонолов) с синглетным кислородом. Гетероцикл при этом расщепляется с потерей одноуглеродного фрагмента (схема 51). Эта реакция представляет особый интерес, поскольку она очень близка к биологической деградации природных хромонов [72].

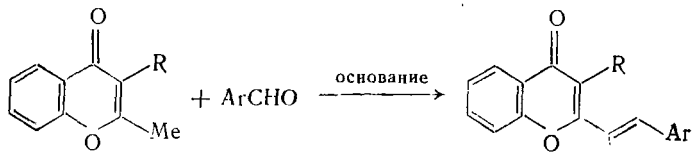


(51)

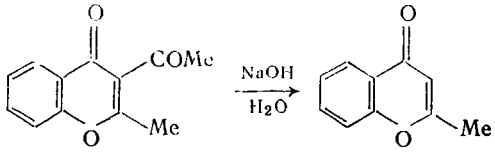
Имеется много сообщений о восстановлении хромонов. Обычно как при каталитическом гидрировании, так и в присутствии доноров гидрид-иона, например борогидрида натрия, образуются сложные смеси продуктов [73].

18.3.3.2 Реакции с участием заместителей

Заслуживают внимания две важные реакции. Первая из них — конденсация 2-алкилхромонов с альдегидами [74]. Реакция происходит по α-углеродному атому алкильной группы, причем алкильные группы в положении 3 хромона не вступают в реакцию (схема 52). Вторая реакция — селективное отщепление ацильного заместителя в положении 3 хромона при гидролизе в строго контролируемых условиях (схема 53) [75].



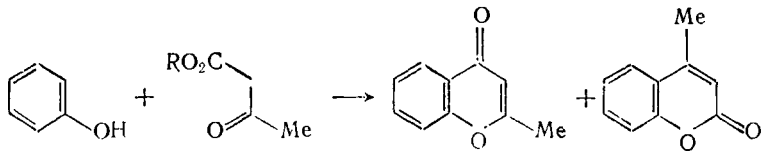
(52)



(53)

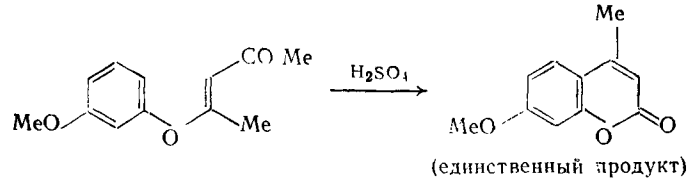
18.3.3.3. Методы получения хромонов

Для синтеза хромонов широко используют два метода. Один из них — реакция Симониса — конденсация β-кетоэфира с фенолом. При этом возможно образование хромона и кумарина (схема 54) [76]. Образование кумаринов (реакция Пехмана) уже обсуждалось в разд. 18.2.3.2. Хромоны становятся основными продуктами рассматриваемой конденсации, если участвующий в ней фенол содержит дезактивирующий заместитель, например атом хлора, или если β-кетоэфир является α-замещенным. Симонис обнаружил, что преимущественное образование хромонов наблюдается при использовании в качестве конденсирующего агента P_2O_5.



(54)

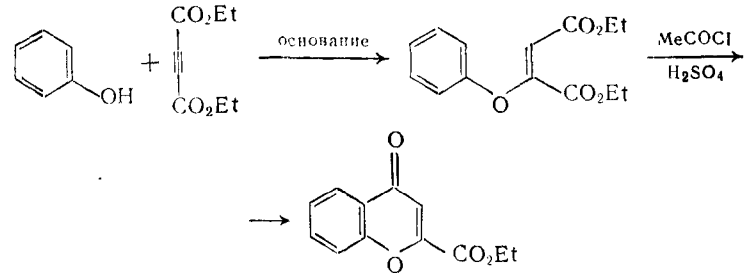
Этот метод пытались улучшить, вводя в конденсацию заранее приготовленный β-арилоксикротоновый эфир [77]. Такой подход оказался безуспешным при циклизации в присутствии серной кислоты (схема 55); лучшие результаты были получены при предварительном гидролизе этого эфира в свободную кислоту, которую далее циклизовали в хромон по реакции Фриделя — Крафтса.



(55)

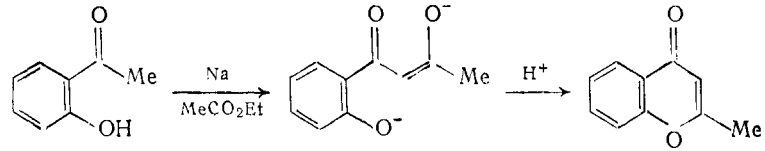
(единственный продукт)

На схеме (56) представлен другой интересный вариант синтеза хромонов, который мог бы найти общее применение [78, 79].



(56)

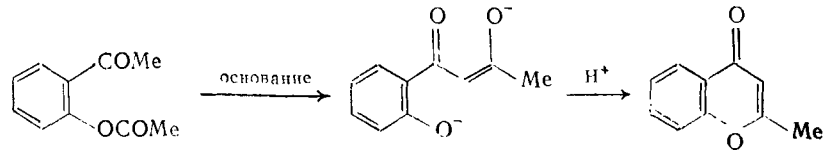
Однако следует отдать предпочтение методу, предложенному Костанецким и Робинсоном (схема 57): *о*-гидроксиацетофенон (**75**) конденсируется с ацилирующим агентом с образованием β-дикетона (**76**), который при подкислении циклизуется в хромон [80, 81]. Недостатком указанного пути является то, что ацилирующий агент способен давать карбанион, атака которого по кетогруппе могла бы привести к получению кумарина. Однако поскольку протоны при атоме углерода, соседнем с кетогруппой, являются более кислыми, образование хромона более предпочтительно.



(57)

(**75**) (**76**)

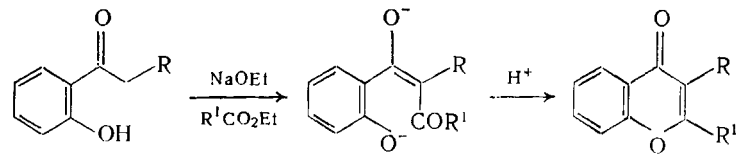
На схеме (58) представлен другой, часто более удобный вариант. Ключевой стадией в нем является перегруппировка Бейкера — Венкатарамана соединения (**77**) в промежуточный продукт (**76**) [82, 83]. Другое направление процесса исключено, так как атомы водорода при углероде, соседнем с кетогруппой, являются более кислыми, чем атомы водорода при углеродном атоме, соседнем с карбонилом сложноэфирной группы.



(58)

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

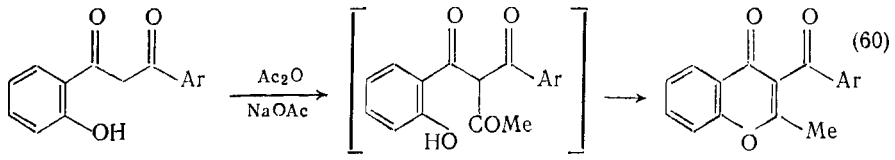
Метод Костанецкого — Робинсона может быть применен также для синтеза 3-алкил- или 3-алкоксихромонов (**79**) [81, 84]. Их получают конденсацией соответствующего замещенного ацетофенона типа (**78**) со сложным эфиром (схема 59).



(59)

(**78**) R = Alk, OAlk (**79**)

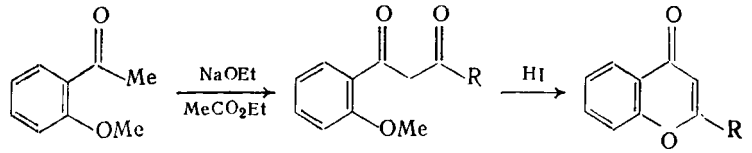
Другой важный класс соединений, которые могут быть получены с помощью модифицированной реакции Костанецкого — Робинсона, представлен 3-ацилхромоном (**81**) (схема 60) [66]. При циклизации промежуточного трикетона (**80**) может образоваться как 3-ацетил-, так и 3-ароилхромон. Последний является главным продуктом, вероятно, вследствие большей активности ацетильной группы на стадии циклизации.



(60)

(**80**) (**81**)

Наконец, при синтезе хромонов по Костанецкому — Робинсону вместо фенолов могут быть использованы их метиловые эфиры (схема 61). После образования β-дикетона (**82**) эфирная связь расщепляется иодоводородной кислотой. В этих условиях хромоны образуются самопроизвольно. Неясно, дает ли указанная модификация какие-либо преимущества по сравнению с описанными выше более прямыми методами.



(61)

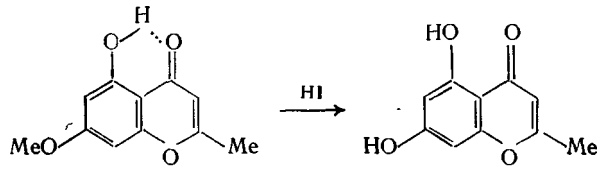
(**82**)

18.3.3.4. Хромоны природного происхождения

В этом разделе рассмотрены только 2-алкилхромоны; о 2-арил- и 3-арилхромонах будет сказано отдельно (см. разд. 18.3.4).

В отличие от многочисленных и широко распространенных кумаринов природные 2-алкилхромоны представляют собой относительно небольшую группу соединений. Для них известен тот же набор производных, что и для кумаринов, включая фенилзамещенные и производные фурана [85, 86].

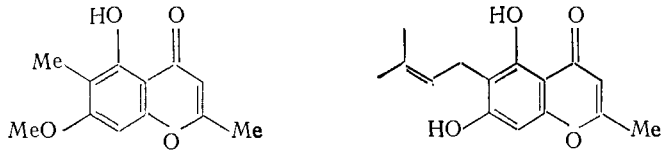
Одним из простейших природных хромонов является эвгенин (**83**), содержащийся в диком клевере *Eugenia caryophyllata* L. Thunb [87]. При его деметилировании был получен известный 5,7-дигидрокси-2-метилхромон (**84**) (схема 62). *О*-Метильная группа расположена в положении 7, а не 5, о чем свидетельствуют два факта. Во-первых, эвгенин дает интенсивное пурпурное окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа(III), что характерно для соединений, которые могут образовать прочный хелат. Во-вторых, метилирование соединения (**84**) в мягких условиях дает монометиловый эфир, идентичный эвгенину, а известно, что в таких условиях нехелатированная гидроксигруппа (в рассматриваемом случае в положении 7) метилируется быстрее, чем хелатированная (в положении 5).



(62)

(**83**) (**84**)

Выделен ряд метил- и пренилхромонов, например эвгенитин (**85**) [88], содержащийся вместе с эвгенином в диком клевере, и пейценин (**86**) [89] из корней *Imperatoria ostruthium* (это растение продуцирует как пренилированные кумарины, так и хромоны).

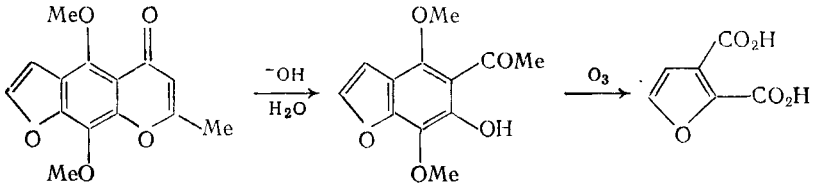


(**85**) (**86**)

Келлин (**87**) — интересный фурохромон, найденный в плодах и семенах *Ammi visnaga* [90] (подробнее см. гл. 18.5). Экстракты этого растения используют в медицинской практике стран восточного Средиземноморья. Келлин — важный компонент этих экстрактов — обладает противосудорожным действием и используется при лечении бронхиальной астмы. Таким же терапевтическим свойством обладают и более простые 2-метилхромоны.

Определение строения келлина было далеко не простым. При его гидролизе нагреванием со щелочью образуется уксусная кислота и келлинон (**88**). Окислением (**88**) до фурандикарбоновой-2,3

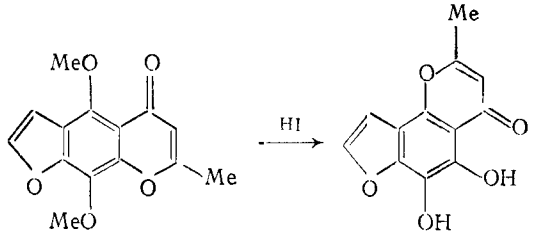
кислоты было установлено наличие фуранового кольца (схема 63). Сначала эти результаты были интерпретированы как доказательство структуры типа 4-метилкумарина (который должен был бы дать те же продукты гидролиза). Однако позднее, когда было обнаружено, что келлин конденсируется с ароматическим альдегидом пипероналем (ср. схему 52), для него была предложена структура 2-метилхромона.



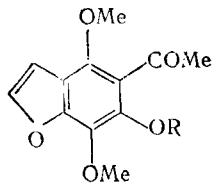
(87) (88) (63)

Следующая задача состояла в выяснении того, как два гетероцикла и две метоксигруппы присоединены к центральному карбоциклу. Она оказалась нелегкой, о чем можно судить по перегруппировке келлина, которая происходит при его деметилировании в стандартных условиях в присутствии иодоводородной кислоты (схема 64). Удалось установить, что в результате перегруппировки образуется продукт (**89**), так как при его метилировании был получен не исходный келлин, а его изомер [91]. Рассмотренное превращение, обычно наблюдаемое в указанных условиях для 5-гидроксихромонов, известно как перегруппировка Вессели — Мозера. Она происходит при расщеплении гетероцикла с образованием 1,3-дикетона, в котором дикарбонильный фрагмент может взаимодействовать с одной из двух соседних свободных гидроксигрупп, то есть возможны два направления рециклизации с образованием исходного хромона или его изомера.

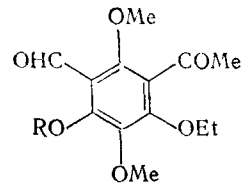
В конце концов тип замещения карбоцикла был установлен однозначно путем деградации келлинона (**88**) с использованием стандартных методов, причем последовательно были получены соединения (**90**), (**91**), (**92**), (**93**) и, наконец, известный продукт (**94**) [при переходе от (**90**) к (**91**) фурановое кольцо было расщеплено озонолизом].



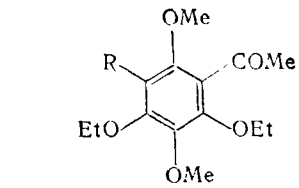
(89) (64)



(88) R = H
(90) R = Et

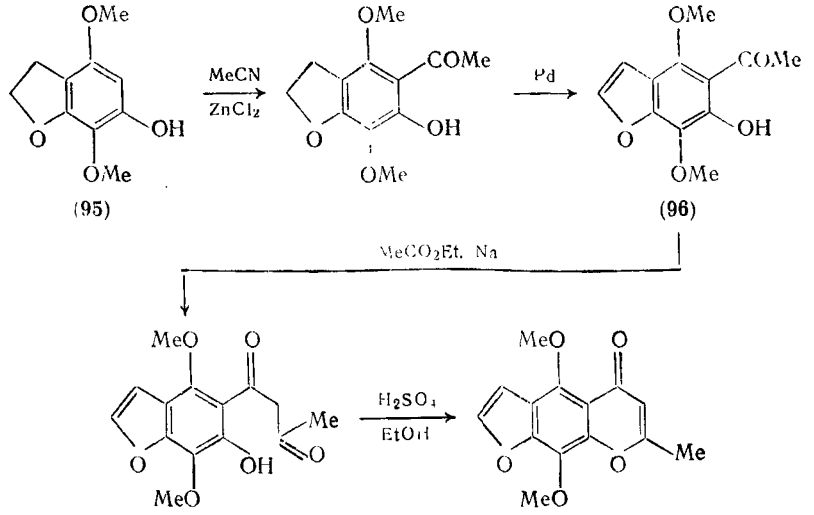


(91) R = H
(92) R = Et



(93) R = CO_2H
(94) R = H

В связи с фармакологической активностью келлин привлек внимание нескольких групп химиков-синтетиков. Среди разнообразных путей синтеза этого соединения наиболее интересным с точки зрения химии хромонов является способ, представленный на схеме (65) [92]. При этом в качестве исходного соединения используется производное дигидрофурана (**95**), которое на промежуточной стадии синтеза дегидрируется в производное фурана (**96**). Этот метод подобен методу синтеза родственного фурокумарина псоралена, и применен он здесь по той же самой причине: электрофильное замещение бензофуранов направляется в фурановое кольцо, и получаемые продукты не могут быть использованы для синтеза келлина.

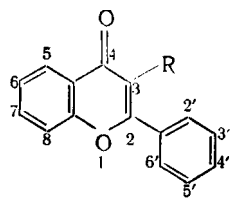


(95) (96) (65)

18.3.4. ФЛАВОНЫ И ИЗОФЛАВОНЫ

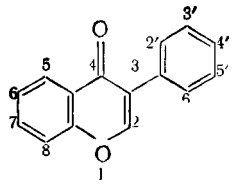
18.3.4.1. Семейство флавоноидов

Природные арилхромоны, родственные флавону (**97**) и изофлавону (**98**) — наиболее важные соединения из рассматриваемых в этом разделе. Отдельную подгруппу представляют 3-гидроксифлавон (**99**) и его производные, называемые флавонолами.



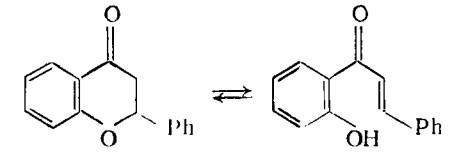
(97) R = H

(99) R = OH



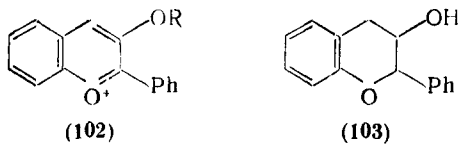
(98)

Флавоны и изофлавоны относятся к более обширной группе природных соединений, называемых флавоноидами, в которую входят и некоторые важные непироноидные соединения [93, 94]. Это прежде всего флаваноны (**100**) — 2,3-дигидропроизводные флавонов, для которых возможно легкое взаимное превращение в изомерные им халконы (**101**) (схема 66). Далее следует упомянуть антоцианины (**102**), в состав которых входит ядро бензопирилия (см. гл. 18.1). Наконец, для группы катехина характерно наличие кольца тетрагидропиранола, как, например, у соединения (**103**).

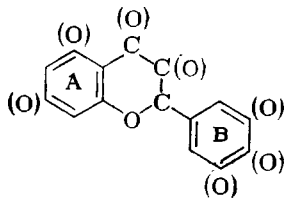


(66)

(100) (101)



(102) (103)



(104)

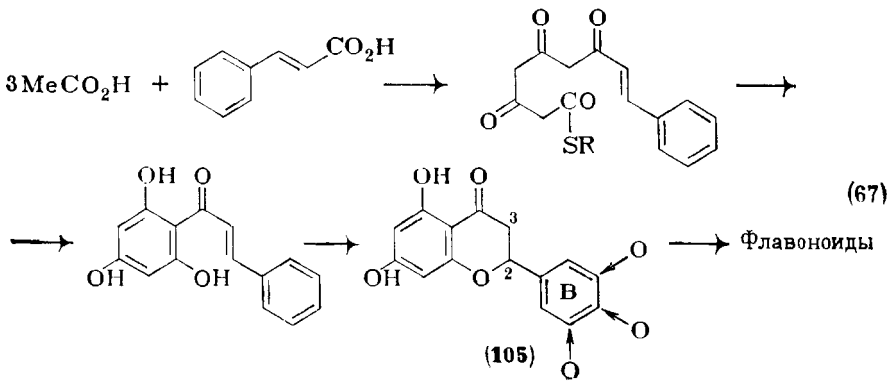
За исключением изофлавонов, все указанные системы имеют один и тот же основной скелет, представленный формулой (**104**). Отличительной чертой каждого типа структуры является число и положение кислородсодержащих заместителей («уровень окисления»). Он высок у флавонов и флавонолов, ниже у катехинов; флаваноны и антоцианины занимают промежуточное положение.

Флавоноиды содержатся исключительно в растениях, нет никаких сведений о том, что их продуцируют животные. Многие члены

этого семейства ярко окрашены и поэтому играют жизненно важную роль в экологии растений, делая привлекательными для пчел и птиц цветы и плоды, соответственно. Есть и бесцветные флавоноиды; поскольку флавоноиды содержатся во всех частях растения, возможно, что их роль не ограничивается упомянутой выше. Интересно отметить, что хотя флавоноиды широко распространены в высших растениях и папоротниках, они отсутствуют у низших форм, таких, как лишайники, мхи и водоросли. Нет никаких сведений, что они продуцируются грибами и бактериями.

Несмотря на то, что эти соединения обладают общим углеродным скелетом (исключая изофлавоноиды), число отдельных представителей флавоноидов очень велико. Причиной такого разнообразия является, как показано на формуле (**104**), наличие кислородных функций в ключевых положениях углеродного скелета. При рассмотрении антоцианинов уже отмечались характерное расположение кислородсодержащих заместителей и его биосинтетическое значение: кольцо А обычно гидроксилировано в положениях, расположенных через одно (5 и 7), в то время как в кольце В обычно гидроксилированы соседние положения (в первую очередь — 4′, затем 3′ и 5′) [95].

Этот тип гидроксилирования отражает разное биосинтетическое происхождение двух колец (схема 67) [96]. Более полное обсуждение этого аспекта химии флавоноидов можно найти в других публикациях. Здесь достаточно сказать, что углеродный скелет образуется при поликетидном биосинтезе из одного остатка коричной кислоты и трех остатков уксусной кислоты. Циклизация цепи поликетона дает кольцо А, т. е. его три кислородные функции происходят из карбонильных групп ацетатов. Кислородные функции кольца В образуются при окислении, на что расходуется молекулярный кислород (часть гидроксильных групп может быть введена еще до образования гетероцикла). Скелет изофлавонов происходит из структуры (**105**) путем миграции на последующей стадии биосинтеза кольца В из положения 2 в положение 3.



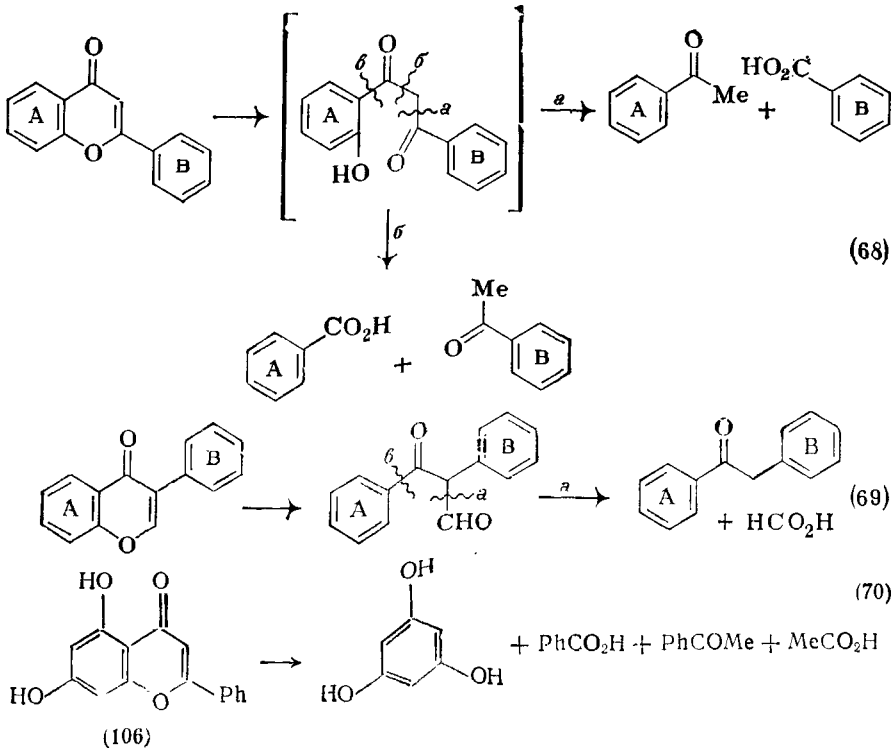
(67)

(105)

Еще одной причиной разнообразия структур является образование гликозидов, а также метокси- и метилендиоксигрупп на более поздних стадиях биосинтеза. Наиболее часто флавоноиды связаны с глюкозой или рамнозой. Обычные типы расположения замещенных гидроксигрупп уже упоминались при рассмотрении группы антоцианинов. В случае флавонов и изофлавонов имеется значительно больше вариантов образования производных и невозможно выявить определенную направленность этих процессов.

18.3.4.2. Определение строения

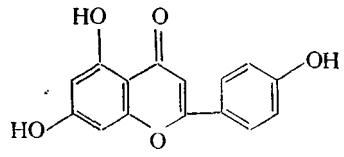
Классическим методом определения строения флавонов и изофлавонов является щелочной гидролиз. Реакция протекает через промежуточное образование β-дикарбонильного соединения, которое может далее распадаться различными путями. Общая схема этого процесса для флавонов представлена на схеме (68), а для изофлавонов — на схеме (69). В последнем случае расщепление происходит преимущественно по направлению (*а*). Если кольцо А является производным флороглюцина, как это часто имеет место, то для обеих систем возможно расщепление по направлению (*в*). Такое направление процесса обнаружено, например, у хризина (**106**) (схема 70) [97].



Предварительное метилирование свободных гидроксильных групп обычно облегчает расщепление пирона. Если в исходном соединении уже есть метоксигруппы, то можно использовать этилирование, так что положение свободных гидроксильных групп флавона или изофлавона может быть установлено по положению этоксигрупп в продуктах деградации.

Излишне говорить, что потребовались значительные усилия, чтобы заменить эти сложные химические методы деструкции методами спектроскопии. К сожалению, ИК-спектроскопия оказалась для этого непригодной, так как валентным колебаниям карбонильной группы флавонов и изофлавонов почти всегда соответствует полоса поглощения в области 1650 $см^{-1}$ и ее положение не зависит от типа замещения; лишь при наличии гидроксигруппы в положении 3 эта полоса смещена в область более низких частот [59].

Более пригодна для установления строения УФ-спектроскопия [98]. В спектре самого флавона (**97**) имеются два максимума при 250 и 297 нм. Они смещаются в длинноволновую область при наличии в кольце А или В гидроксигрупп: например, для 5,7-дигидроксипроизводного (**106**) до 270 и 330 нм, а для тригидроксипроизводного (**107**) до 265 и 340 нм, соответственно.



(**107**)

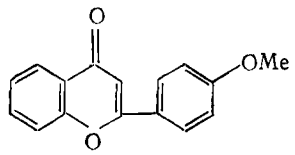
Еще более полезна для установления строения флавоноидов спектроскопия ЯМР [99]. Обычно нелегко точно отнести сигналы в спектре ПМР, хотя сигнал протона в положении 3 должен быть синглетом и поэтому его можно отличить от других сигналов, а по наличию или отсутствию этого сигнала можно отличить флавоны от флавонолов. Возможности метода ЯМР значительно расширились благодаря использованию для отнесения сигналов лантаноид-

Таблица 18.3.2. Химические сдвиги сигналов атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C хромона (**2**), *флавона* (**97**) *и 4′-метоксифлавона* (**108**)

Атом углерода	Химический сдвиг, млн$^{-1}$			Атом углерода	Химический сдвиг, млн$^{-1}$		
	для (**2**)	для (**97**)	для (**108**)		для (**2**)	для (**97**)	для (**108**)
C-2	155,6	—	—	C-7	133,0	134,0	133,0
C-3	113,0	107,0	106,0	C-8	118,0	118,0	118,0
C-4	177,6	177,0	178,0	C-8a	156,0	156,0	156,0
C-4a	124,0	124,0	124,0	C-2′	—	126,0	128,0
C-5	126,0	125,4	125,3	C-3′	—	129,0	114,0
C-6	125,0	125,0	125,0	C-4′	—	131,0	162,0

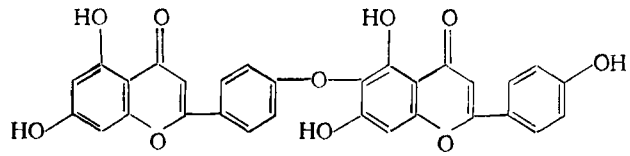
ных сдвигающих реагентов. Например, сигналы протонов в положениях 3, 6 и 8 заметно различаются по степени изменения их химических сдвигов при добавлении $Eu(fod)_3$ [100].

Наиболее перспективным методом является спектроскопия ЯМР ^{13}C. Данные, полученные для флавонов (**97**) и (**108**) [101], а также для хромона (**2**), приведены в табл. 18.3.2. Вычисленные на основе простых моделей значения химических сдвигов хорошо согласуются с экспериментальными данными, за исключением значений для C-3′, C-5′ и C-6. Химический сдвиг C-4 (карбонильная группа) является удивительно постоянной величиной ($\sim$178 млн$^{-1}$) для многих флавонов. Если окажется, что найденные закономерности характерны и для других соединений, то ЯМР ^{13}C станет главным методом установления строения флавонов.



(**108**)

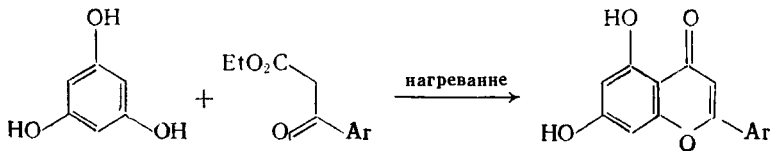
С помощью этих методов химики смогут легче разобраться в строении бисфлавонов типа (**109**), образующихся при окислительной димеризации двух остатков флавоноидов. Разрешение таких вопросов химическими методами исключительно трудно и часто нерационально.



(**109**)

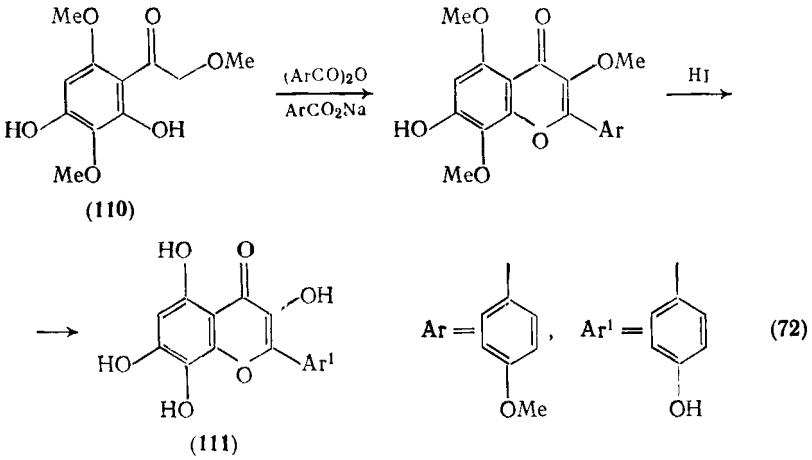
18.3.4.3. Методы получения флавонов и изофлавонов

Для получения флавонов широко используют два стандартных метода синтеза хромонов (см. разд. 18.3.3.3). Так, полигидроксифенол конденсируется с ароилуксусным эфиром (схема 71). Реакция проводится без катализатора нагреванием смеси при пониженном давлении, так что этанол и вода удаляются по мере образования. Альтернативная конденсация с образованием кумарина в этих условиях не происходит [102].



(71)

Однако более широкое применение, особенно в «классический» период исследований в этой области (20—30 годы этого столетия), получил второй описанный ранее синтез хромонов. Этот метод, упрощенный Алланом и Робинсоном [81], заключается в нагревании замещенного *о*-гидроксиацетофенона со смесью ангидрида и натриевой соли соответствующей ароматической карбоновой кислоты. Таким путем получен флавонол гербацетин (**111**) (схема 72) [103]. В соединении (**110**) гидроксигруппа при атоме углерода, который в конечном продукте займет положение 3, защищена метилированием. Аналогично защищают любые гидроксигруппы в ангидридном компоненте. Фенольные гидроксилы в *о*-гидроксиацетофеноне обычно не защищают. Если целью синтеза является частично метилированный флавон, то в качестве защитных можно использовать фенильную, изопропильную и метоксиметильную группы.

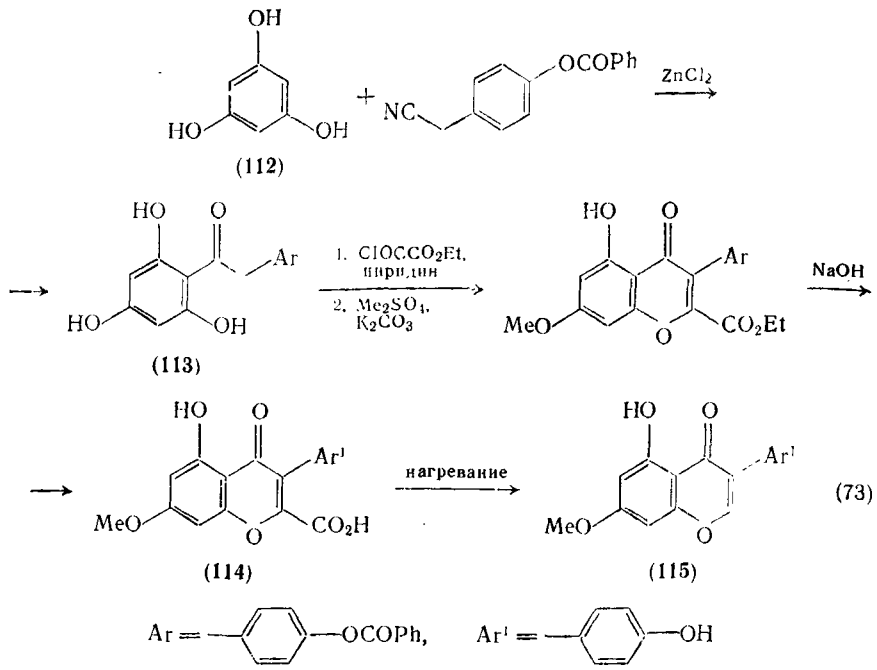


(**110**)

(**111**)

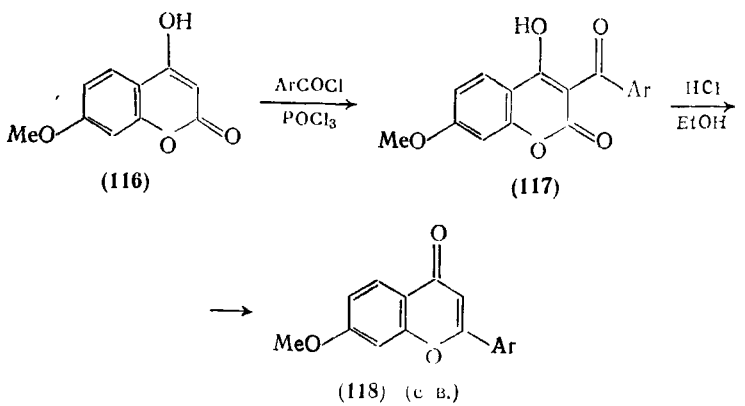
(**72**)

Этот же подход может быть использован и для синтеза изофлавонов. В качестве типичного примера приведен синтез прунетина (**115**) (схема 73) [104]. Следует отметить, что ключевой интермедиат (**113**) легко получается из соответствующего фенола (**112**) по реакции Геша (см. схему 73) или с помощью таких стандартных методов ацилирования, как реакция Фриделя — Крафтса и перегруппировка Фриса, причем продукт (**113**) селективно метилируется по гидроксигруппе, не участвующей в образовании водородной связи. Для последующего превращения соединения (**113**) в изофлавон удобно использовать действие хлорангидрида моноэфира щавелевой кислоты, поскольку такие 2-карбоксипроизводные изофлавона, как (**114**), легко декарбоксилируются. Гидроксигруппу в кольце B заранее защищают бензоилированием. В качестве ацилирующих агентов могут быть с успехом использованы также ортомуравьиный эфир и этилформиат; в этом случае изофлавон образуется непосредственно, а не через 2-карбоксипроизводное [105, 106].



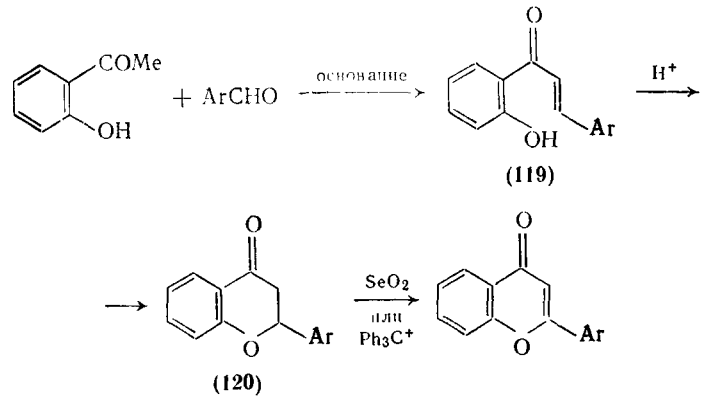
(73)

Флавоны могут быть получены из 4-гидроксикумаринов (схема 74). Ацилирование соединения (**116**) с образованием продукта (**117**) обычно происходит в две стадии — через *O*-ацилпроизводное и перегруппировку Фриса. Далее процессы протекают аналогично одному из классических методов синтеза γ-пиронов (см. разд. 18.3.2.3); α-пироновое кольцо соединения (**117**) гидролитически расщепляется с образованием дикетокислоты, которая декарбоксилируется до β-дикетона — предшественника продукта (**118**) [107, 108].



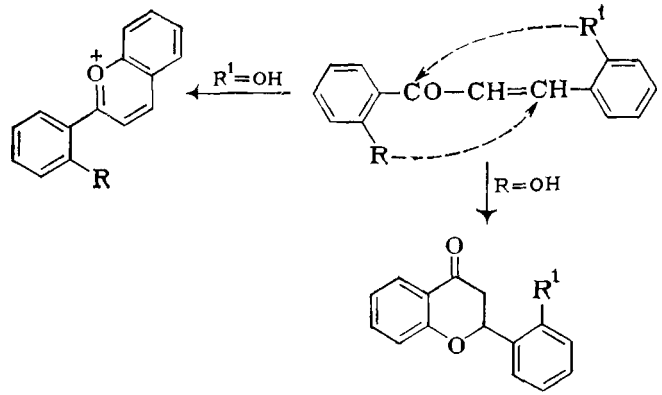
(74)

Последний из рассматриваемых здесь методов синтеза флавонов не имеет аналогии среди реакций, рассмотренных ранее в других разделах. В основе его лежит легкость дегидрирования флаванонов до флавонов. Флаваноны можно получить через халконы (схема 75). Необходимый халкон (**119**) получают конденсацией *o*-гидроксиацетофенона с ароматическим альдегидом, однако халконы могут быть получены также *C*-ацилированием фенола соответствующим эфиром коричной кислоты непосредственно или с последующей перегруппировкой Фриса [109]. Флаванон (**120**) образуется самопроизвольно. Дегидрирование на последней стадии может быть осуществлено действием различных реагентов, включая диоксид селена или трифенилметил-катион [58]. Если на последней стадии в качестве окислителя используется азотистая кислота (или нитрозирующий агент), то образуется флавонол, а не флавон, что делает рассматриваемый метод синтеза флавоноидов очень гибким [110].



(75)

Приведенный на схеме (75) метод синтеза флаванонов подобен главному методу синтеза пирилиевого ядра антоцианинов (см. разд. 18.1.4.3). Оба гетероцикла образуются циклизацией с участием остатка α,β-непредельного кетона и фенольной гидроксигруппы (схема 76); если эта гидроксигруппа расположена так, что она атакует карбонильную группу, то образуется пирилиевая соль, а если гидроксигруппа находится в другом арильном кольце, то происходит присоединение по Михаэлю с образованием флаванона. Таким образом, положение свободной *o*-гидроксигруппы является определяющим фактором многих синтетических подходов к флавоноидам. К счастью для химиков-синтетиков, в природных флавоноидах кольцо B образуется преимущественно из коричной кислоты, а не из ацетата, и поэтому очень редко имеет гидроксигруппу рядом с гетероциклом [см. формулу (**104**) и схему [67]], т. е. в положении, которое могло бы быть причиной неопределенности при синтезе.



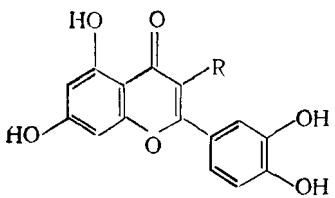
(76)

18.3.4.4. Типичные представители флавонов и изофлавонов

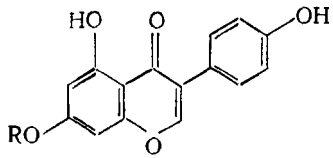
Флавоны настолько многочисленны и так широко распространены, что было бы несправедливо выделить какие-то члены этого семейства как более интересные и важные по сравнению с другими. Поэтому сделанный выбор по существу является произвольным.

Следует отметить, что сам флавон представляет собой природное соединение и обнаружен в удивительном месте — в виде налета, покрывающего листья и цветы определенных видов примулы [111, 112].

Кверцетин (**121**) заслуживает упоминания уже потому, что он является наиболее широко распространенным производным флавона. Он содержится в лимонах, луке, а также во многих цветущих растениях [81]. 3-Рамнозид (**122**), названный кверцетрином, является одним из компонентов желтого растительного красителя, выделенного из коры североамериканского дуба *Quercus velutina* [113]. Другим флавоном, играющим более 2000 лет важную роль в крашении, является лутеолин (**123**); это цветной компонент «вау» — красителя, экстрагируемого из растения *Reseda luteola* [114]. Успешное использование этих флавонов как красителей связано с тем, что они относительно устойчивы; родственные им антоцианины ярче и разнообразнее по окраске, но слишком нестойки для того, чтобы их использовать подобным образом.



(**121**) R = OH
(**122**) R = рамнозилокси
(**123**) R = H



(**124**) R = Me
(**125**) R = H

По сравнению с флавонами изофлавоны относительно редки. Первым идентифицированным (в 1910 г.) изофлавоном был прунетин (**124**), выделенный из коры деревьев вида *Prunus* [104]. Некоторые члены этой группы обладают интересными фармакологическими свойствами. Например, генистеин (**125**) является мягким эстрогеном [115]; некоторые изофлавоны ядовиты для рыб. Изофлавоны находятся в некоторых пищевых продуктах, однако их концентрации обычно не столь велики, чтобы вызвать какие-либо нежелательные последствия. К счастью, широко распространены не они, а родственные им безвредные флавоны, иначе число растений, которые можно употреблять в пищу, было бы сильно ограничено.

18.3.5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кольцо γ-пирона проявляет, главным образом, алифатические свойства, хотя оно и легче, чем α-пироновый цикл, вступает в реакции, характерные для ароматических пирилиевых бетаинов. До недавнего времени моноциклические γ-пироны были относительно недоступны из-за трудностей получения 1,3,5-трикетонов. γ-Пироны можно рассматривать как эквиваленты β-трикетонов, что открывает интересные возможности для синтеза. Однако этому аспекту химии γ-пиронов пока не уделяется достаточно внимания.

Хромоны легко получают через производные *о*-гидроксибензоилацетона. В результате бензаннелирования свойства гетероцикла изменяются не очень сильно.

В природе встречается сравнительно мало простых γ-пиронов, но этот недостаток с лихвой компенсируется громадным числом природных хромонов из семейства флавоноидов. Поэтому γ-пироновое кольцо можно рассматривать как один из наиболее важных гетероциклов для химии природных соединений.

Дополнительные сведения по рассматриваемым в этом разделе вопросам содержатся в обзорах и монографиях [116—119].

Несколько заключительных замечаний более общего характера касаются места пирилиевых соединений, а также α- и γ-пиронов в иерархии гетероциклов. В начале гл. 18.1 пирилиевый катион сопоставлялся с пиридином и пиридиниевыми соединениями. Аналогично, α-пироны можно сопоставить с α-пиридонами, а γ-пироны — с γ-пиридонами. Часто также проводится сопоставление пирановых гетероциклов и их сернистых аналогов. Хотя такие сопоставления могут оказаться полезными, они, к сожалению, страдают излишней схематичностью; при этом упускают из виду особенности индивидуальных гетероциклов. Чтобы избежать этой опасности, в настоящем обсуждении сравнительный подход, как правило, не использовался. Читатель может сам предпринять такую попытку, обратившись к соответствующим главам этого издания.

Принятый здесь метод изложения позволяет также избежать и другого недостатка сравнительного подхода. Слишком часто создается впечатление, что пирановые гетероциклы менее важны, чем

их азотистые аналоги. Этот взгляд настолько преобладает в кругах химиков-органиков, что в учебниках по химии гетероциклов шестичленные кислородсодержащие гетероциклы иногда вообще не рассматриваются. Нынешний интерес к использованию этих кислородсодержащих гетероциклов в синтезе должен привести к устранению этой недооценки. Кто знает, не станем ли мы свидетелями того, что пириллиевые соединения и пироны будут рассматриваться во введениях к курсу химии гетероциклов как соединения более важные, чем пиридин!

ЛИТЕРАТУРА

1. *S. Wawzonek*, in 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1951, vol. 2, chapter 12 [*С. Вавзонек* — В кн.: Гетероциклические соединения./Под ред. Р. Эльдерфилда. М., Издатинлит, 1954, Т. 2, гл. 12].
2. *F. Arndt, G. T. O. Merlin, and J. R. Partington*, J. Chem. Soc., 1935, 602.
3. *J. N. Collie and T. Tickle*, J. Chem. Soc., 1899, **75**, 710.
4. *A. Baeyer and V. Villiger*, Ber., 1901, **34**, 2679.
5. *K. Hafner and H. Kaiser*, Annalen, 1958, **618**, 140.
6. *F. Arndt, E. Scholz, and P. Nachtwey*, Ber., 1924, **57**, 1903.
7. *D. D. Perrin*, 'Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution', Butterworths, London, 1965.
8. *H. Meerwein, K. Bodenbenner, P. Borner, F. Kunert, and K. Wunderlich*, Annalen, 1960, **632**, 38.
9. *H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning, and E. Pfeil*, J. prakt. Chem., 1937, **147**, 257.
10. *K. Dimroth and P. Heinrich*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1966, **5**, 676.
11. *A. I. Tolmachev and V. P. Sribnaya*, Zhur. obshchei Khim., 1965, **35**, 316 [*А. И. Толмачев, В. П. Срибная*. ЖОХ, 1965, **35**, 316].
12. *D. A. Griffin and J. Staunton*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 675.
13. *H. Meerwein and K. Wunderlich*, Angew. Chem., 1957, **69**, 481.
14a. *E. C. E. Hunter and J. R. Partington*, J. Chem. Soc., 1933, 87.
14б. *G. G. Le Fevre and R. J. W. Le Fevre*, ibid., 1937, 1088.
15. *N. J. Leonard and D. Choudhury*, J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 156.
16. *D. Cook*, Canad. J. Chem., 1963 **41**, 505.
17. *S. Aronoff*, J. Org. Chem., 1940, **5**, 561.
18. *M. J. Cook, A. R. Katritzky, and P. Linda*, Adv. Heterocyclic Chem., 1974, **17**, 321.
18a. *I. W. J. Still, N. Plavac, D. M. McKinnon, and M. S. Chauhan*, Canad. J. Chem., 1976, **54**, 280.
19. *J. N. Collie and N. T. M. Wilsmore*, J. Chem. Soc., 1896, **69**, 293.
20. *C. F. Rassweiler and R. Adams*, J. Amer. Chem. Soc., 1924, **46**, 2758.
21. *J. N. Collie*, J. Chem. Soc., 1907, 1806.
22. *A. T. Balaban, W. Schroth, and G. Fischer*, in Adv. Heterocyclic Chem., 1969, **10**, 261.
23. *G. Köbrich*, Annalen, 1961, **648**, 114.
24. *L. L. Woods*, J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 1440.
25. *J. A. VanAllan, G. A. Reynolds, and D. P. Maier*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 4418.
26. *R. Wizinger, A. Grüne, and E. Jacobi*, Helv. Chim. Acta, 1956, **39**, 1.
27. *C. Ainsworth, and R. C. Jones*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 3172.
28. *L. L. Wods*, J. Org. Chem., 1959, **24**, 1804; 1962, **27**, 696.
29a. *F. Feist and E. Baum*, Ber., 1905, **38**, 3562.
29б. *F. Feist*, ibid., 1907, **40**, 3647.
30. *P. Beak and G. A. Carls*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 2678.
31. *R. Mozingo and H. Adkins*, J. Amer. Chem. Soc., 1938, **60**, 669.
32. *P. Yates and M. J. Jorgensen*, J. Amer. Chem. Soc., 1963, **85**, 2956.

33. *N. Ishibe, M. Sunami and M. Odani* J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 463.
34. *M. Shiozaki and T. Hiraoka*, Tetrahedron Letters, 1972, 4655.
35. *H. Staudinger and N. Kon*, Annalen, 1911, **384**, 38, 129.
36. *A. A. Boon, K. J. McKenzie, and J. Trotter*, Proc. Chem. Soc., 1914, **30**, 206.
37. *Buu-Hoi and J. Lecocq*, Compt. rend., 1946, **222**, 1441.
38. *F. J. Leeper and J. Staunton*, неопубликованные данные.
39. *R. Cornubert and P. Robinet*, Bull. Soc. chim. France, 1933, **53**, 565.
40. *E. B. Mullock and H. Suschitzky*, J. Chem. Soc. (C), 1967, 828.
41. *M. Conrad and M. Guthzeit*, Ber., 1886, **19**, 19.
42. *F. Kögl and C. A. Salemink*, Rec. Trav. chim., 1955, **74**, 221.
43. *S. Iguchi and K. Hisatsune*, J. Pharm. Soc. Japan, 1957, **77**, 94.
44a. *S. Ruhemann*, J. Chem. Soc., 1908, **93**, 431.
44б. *G. Barger and W. W. Starling*, ibid., 1915, **107**, 418.
45. *F. Gaudemar-Bardone and M. Gaudemar*, Bull. Soc. chim. France, 1966, 3033.
46. *A. Dornow and F. Ische*, Angew. Chem. 1955, 67, 653.
47. *T. M. Harris, C. M. Harris, and K. B. Hindley*, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe, 1974, **31**, 217.
48. *F. M. Dean*, 'Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds', Butterworths, London, 1963, pp. 107–113.
49. *J. Fried*, in 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1950 vol. 1, pp. 382–389 [*Дж. Фред* — В кн.: Гетероциклические соединения./Под ред. Р. Эльдерфилда. М., Издатинлит, 1953. Т. 1, с. 287—304].
50. *N. Campbell*, in 'Chemistry of Carbon Compounds', ed. E. H. Rodd, Elsevier, Amsterdam, 1959, vol. 4B, pp. 828–835.
51. *O. E. Man. A. J. Moyer, P. A. Wells, and H. T. Herrick*, J. Amer. Chem. Soc., 1931, **53**, 774.
52. *Dr. Probst*, Annalen, 1839, **29**, 113.
53. *J. P. Wibaut and R. J. C. Kleipool*, Rec. Trav. chim., 1947, **66**, 24.
54. *T. Yabuta*, J. Chem. Soc., 1924, **125**, 575.
55. *M. Stacey and L. M. Turton*, J. Chem. Soc., 1946, 661.
56. *G. Wittig*, Annalen, 1925, **446**, 157.
57. *A. I. Tolmachev, L. M. Shulezhko and A. A. Kisilenko*, Zhur. obshchei Khim., 1965, **35**, 1707 [*А. И. Толмачев, Л. М. Шулежко, А. А. Кисиленко*. ЖОХ, 1965, **35**, 1707].
58. *A. Schönberg and G. Schütz*, Chem. Ber., 1960, **93**, 1466.
59. *J. H. Looker and W. W. Hanneman*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 381.
60. *N. Campbell*, in 'Chemistry of Carbon Compounds', ed. E. H. Rodd, Elsevier. Amsterdam, 1959, vol. 4B, p. 897.
61. *G. Wittig*, Ber., 1924, **57**, 88.
62. *H. Simonis*, Ber., 1917, **50**, 779.
63. *G. Wittig and H. Blumenthal*, Ber., 1927, **60**, 1085.
64. *W. Baker, J. B. Harborne, and W. D. Ollis*, J. Chem. Soc., 1952, 1303.
65. *I. M. Heilbron, R. N. Heslop, and F. Irving*, J. Chem. Soc., 1933, 430.
66. *P. G. Sammes and T. W. Wallace*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1845.
67. *E. Petschek and H. Simonis*, Ber., 1913, **46**, 2014.
68. *J. W. Hanifin and E. Cohen*, Tetrahedron Letters, 1973, 5073.
70. *T. Matsuura, T. Takemoto, and R. Nakashima*, Tetrahedron, 1973, **29**, 3337.
71. *W. A. Henderson and E. F. Ullman*, J. Amer. Chem. Soc., 1965, **87**, 5424.
72. *T. Matsuura, H. Matsushima, and R. Nakashima*, Tetrahedron, 1970, **26**, 435.
73. *S. Wawzonek*, in 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1951, vol. 2, p. 256 [*С. Вавзонек* — В кн.: Гетероциклические соединения./Под ред. Р. Эльдерфилда. М., Издатинлит, 1954. Т. 2, с. 195].
74. *I. M. Heilbron, H. Barnes, and R. A. Morton*, J. Chem. Soc., 1923, **123**, 2559.
75. *J. Allan and R. Robinson*, J. Chem. Soc., 1924, **125**, 2192.
76. *S. Sethna and R. Phadke* in 'Organic Reactions', ed. R. Adams, Wiley, New York, 1953, vol. VII, chapter 1 [*С. Сетна, Р. Пхадке* — В сб.: Органические реакции. М., Издатинлит, 1956. Сб. 7, гл. 1].
77. *O. Dann and G. Illing*, Annalen, 1957, **605**, 158.
78. *S. Ruhemann and H. E. Stapleton*, J. Chem. Soc., 1900, 77, 1179.
79. *E. Gottesmann*, Ber., 1933, **66**, 1168.

80. *T. A. Geissman*, J. Amer. Chem. Soc., 1949, **71**, 1498.
81. *J. Allan and R. Robinson*, J. Chem. Soc., 1926, 2334.
82. *W. Baker*, J. Chem. Soc., 1933, 1381.
83. *H. S. Mahal and K. Venkataraman*, J. Chem. Soc., 1934, 1767.
84а. *H. M. Lynch, T. M. O'Toole, and T. S. Wheeler*, J. Chem. Soc., 1952, 2063.
84б. *W. D. Ollis and D. Weight*, ibid., 1952, 3826.
85. *F. M. Dean*, 'Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds' Butterworths, London, 1963, pp 251—265.
86. *H. Campbell*, in 'Chemistry of Carbon Compounds', ed. E. H. Rodd, Elsevier, Amsterdam, 1959, vol. 4B, pp. 898—903.
87. *Th. M. Meyer and H. Schmid*, Helv. Chim. Acta, 1948, **31**, 1603.
88. *H. Schmid*, Helv. Chim. Acta, 1949, **32**, 813.
89. *A. Bolleter, K. Eiter, and H. Schmid*, Helv. Chim. Acta, 1951, **34**, 186.
90. *E. Spath and W. Gruber*, Ber., 1938, **71**, 106.
91. *J. R. Clarke and A. Robertson*, J. Chem. Soc., 1949, 302.
92. *R. A. Baxter, G. R. Ramage, and J. A. Timson*, J. Chem. Soc., 1949, S30.
93. *F. M. Dean*, 'Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds', Butterworths, London, 1963, pp. 280—449.
94. *T. A. Geissman*, 'The Chemistry of Flavanoid Compounds', Pergamon Press, Oxford, 1962.
95. *T. A. Geissman*, in 'Comprehensive Biochemistry' ed. M. Florkin and E. M. Stotz, Elsevier, Amsterdam, 1963, vol, 9, pp. 213—265.
96. *J. H. Richards and J. B. Hendrickson*, 'The Biosynthesis of Steroids, Terpenes and Acetogenins', Benjamin, New York, 1964, pp. 160—164.
97. *S. von Kostanecki*, Ber., 1893, **26**, 2901.
98. *F. M. Dean* 'Naturraly Occurring Oxygen Ring Compounds', Butterworths, London, 1963, pp. 286—287.
99. *A. Grouiller*, Bull. Soc. chim. France, 1966, 2405.
100. *M. Okigawa, N. U. Khan, N. Kawano, and W. Rahman*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1563.
101. *C. A. Kingsbury and J. A. Looker*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1120.
102. *R. Teoule, G. Grenier, H. Pacheco, and J. Chopin*, Bull. Soc. chim. France, 1961, 546.
103. *L. J. Goldsworthy and R. Robinson*, J. Chem. Soc., 1938, 56.
104. *W. Baker, J. Chadderton, J. B. Harborne, and W. D. Ollis*, J. Chem. Soc., 1953, 1852.
105. *V. R. Sathe and K. Venkataraman*, Current Sci., 1949, **18**, 373.
106. *A. Schönberg and A. Sina*, J. Amer. Chem. Soc., 1950, **72**, 3396.
107. *K. Veres, J. Ionas, and A. Horeni*, Coll. Trav. chim. Tchecosl., 1959, **24**, 3471.
108. *C. Mentzer, J. Chopin, and M. Mercier*, Compt. rend., 1956, **242**, 1034.
109. *V. T. Ramakrishnan and J. Kagan*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 2901.
110. *S. von Kostanecki and V. Lampe*, Ber., 1904, **37**, 773, 1402.
111. *P. Karrer and G. Schwab*, Helv. Chim. Acta, 1941, **24**, 297.
112. *W. Baker, N. C. Brown and J. A. Scott*, J. Chem. Soc., 1939, 1922.
113. *C. H. Ice and S. H. Wender*, J. Amer Chem. Soc., 1952, **74**, 4606.
114. *W. A. Hutchins and T. S. Wheeler*, J. Chem. Soc. 1939, 91.
115. *R. B. Bradbury and D. E. White*, J. Chem. Soc., 1953, 871.
116. *A. H. Corwin*, in 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1950, vol. I, chapter 6, p. 277 [*А. Корвин* — В кн.: Гетероциклические соединения./Под ред. Р. Эльдерфилда. М., Издатинлит, 1953. Т. I, гл. 6].
117. *S. Wawzonek*, in 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1951, vol. II. chapter 8, p. 229 [*С. Вавзонек* — В кн.: Гетероциклические соединения./Под ред. Р. Эльдерфилда. М., Издатинлит, 1954. Т. 2, гл. 8].
118. *F. M. Dean*, 'Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds', Butterworths, London, 1963.
119. *N. Campbell*, in 'Chemistry of Carbon Compounds', ed. E. H. Rodd, Elsevier, Amsterdam, 1959, vol. 4B, pp. 810—961.

18.4. ФУРАНЫ

М. В. САРДЖЕНТ (University of Western Australia)
Т. М. КРЕСП (University College, London)

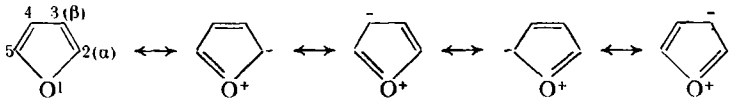
18.4.1. ВВЕДЕНИЕ

Атомы фуранового цикла нумеруют так, как показано в формуле (1). Первое производное фурана было описано в 1780 г., однако наиболее активные исследования в этой области проводились в период 1930—1945 гг., поскольку в это время на основе кислотного гидролиза углеводсодержащих отходов сельского хозяйства стал легко доступен фуранкарбальдегид-2 (фурфурол). Этот период завершился публикацией всеобъемлющей монографии [1]. Некоторые аспекты более новых публикаций рассмотрены в обзоре [2].

18.4.2. АРОМАТИЧНОСТЬ

Ароматичность связана со свойствами основного состояния полностью сопряженных циклических систем. Для получения информации об ароматичности фурана, в частности, по сравнению с бензолом, тиофеном и пирролом был использован ряд методов.

С позиций метода валентных связей фуран рассматривается как резонансный гибрид канонических структур (1)—(5). Направление диполя в молекуле фурана (0,72 Д) в противоположность распространенным ошибочным взглядам таково, что отрицательный заряд сосредоточен на атоме кислорода, который, таким образом, индуктивно оттягивает электроны кольца. То же наблюдается в случае тиофена, но не в случае пиррола [3]. Для фурана было выполнено много расчетов по методу МО, но их результаты расходятся в широких пределах [4]. Значения энергии резонанса фурана, определенные термохимическими методами, составляют 66—96 кДж/моль [5]. Валентные углы и длины связей для тиофена, пиррола и фурана были определены методом микроволновой спектроскопии. В качестве критерия ароматичности было использовано соотношение длин 2,3- и 3,4-связей, но обоснованность этого подхода подвергалась сомнению.



(1) (2) (3) (4) (5)

Для сравнения ароматичности бензола, тиофена, пиррола и фурана был использован также ряд методов, основанных на спектроскопии ЯМР [5]: определение индуцированного кольцевого тока, определение химических сдвигов, обусловленных разбавлением [6] и заменой растворителя, а также определение экзальтации магнитной восприимчивости. На основе этих данных было установлено, что ароматичность изменяется в ряду: бензол > тиофен > > пиррол > фуран.

18.4.3. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФУРАНОВ

ИК-, ЯМР ^{1}H-, электронные и масс-спектры фурана и его производных подробно описаны в обзоре [7]. Сделаны отнесения спектров ЯМР ^{13}C для фурана и ряда его производных [8]. В 2-карбонилзамещенных фурана проявляется поворотная изомерия, в результате чего в ИК-спектре обычно появляются две полосы поглощения карбонильной группы, однако в случае фуранкарбальдегидов-2 это обусловлено резонансом Ферми [9].

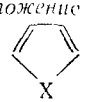
18.4.4. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

18.4.4.1. Общие замечания

Фуран проявляет высокую реакционную способность в отношении электрофилов. Фураны, содержащие электронодонорные группы, неустойчивы к действию минеральных кислот, при этом идет протонирование по одному из α-положений [10], которое может сопровождаться раскрытием кольца (см. разд. 18.4.9) или полимеризацией; фураны с электроноакцепторными заместителями более стабильны. Вследствие такой чувствительности к действию кислот условия проведения электрофильного замещения необходимо тщательно контролировать. Механизм реакции часто не столь прост, как в случаях электрофильного замещения, характерных для бензоидных соединений, и может быть осложнен 1,2- и 1,4-присоединением к диеновой системе.

Относительная реакционная способность пятичленных гетероциклических систем была количественно изучена с помощью кинетических методов [4]. Для ряда реакций определены относительные скорости электрофильного замещения в положение 2 (табл. 18.4.1). Вследствие осложнений, имеющих место при бромировании незамещенных гетероциклов, в этой реакции были использованы 2-метоксикарбонильные производные. Сравнение этих данных с известными скоростями бромирования тиофена и бензола дает следующие значения факторов парциальной скорости для положения 2

Таблица 18.4.1. Относительные скорости некоторых реакций электрофильного замещения в положение 2 гетероциклических систем типа



X	Бромирование (25 °C)	Трифторацетилирование (75 °C)	Ацетилирование (25 °C)	Формилирование (30 °C)
O	1	1	1	1
NH	$4{,}9 \cdot 10^{6}$	$3{,}8 \cdot 10^{5}$	—	—
S	$8{,}3 \cdot 10^{-3}$	$7{,}1 \cdot 10^{-3}$	$8{,}4 \cdot 10^{-2}$	$9{,}7 \cdot 10^{-2}$
Se	$4{,}0 \cdot 10^{-1}$	$5{,}2 \cdot 10^{-2}$	$1{,}9 \cdot 10^{-1}$	$3{,}6 \cdot 10^{-1}$
Te	—	$3{,}3 \cdot 10^{-1}$	$6{,}3 \cdot 10^{-1}$	3,5

относительно единичного положения бензола: $3 \cdot 10^{18}$ (пиррол), $6 \cdot 10^{11}$ (фуран), $5 \cdot 10^{9}$ (тиофен), $2{,}4 \cdot 10^{11}$ (селенофен). Более высокую реакционную способность пиррола по сравнению с фураном объясняют более высокой электроотрицательностью кислорода, а более высокую реакционную способность фурана по сравнению с тиофеном — большей способностью элементов одного и того же периода служить донорами электронов по механизму сопряжения [11]. По-видимому, распределение электронной плотности в цикле — не единственный фактор, определяющий реакционную способность по отношению к электрофилам, поскольку производные фурана и тиофена проявляют также более высокую реакционную способность в отношении нуклеофилов, чем их бензольные аналоги. Несомненно важную роль играют ароматичность основного состояния и положение переходного состояния на координате реакции.

Положение 2 фуранового кольца значительно более реакционноспособно по отношению к электрофилам, чем положение 3; это можно объяснить бóльшим числом резонансных канонических форм интермедиата Уэланда для замещения в положение 2. При ацетилировании фурана, тиофена и пиррола ацетилтрифторацетатом в 1,2-дихлорэтане при 75 °C соотношения 2- и 3-изомеров составляли соответственно 6000; 71,4; 6 [12, 13]. Причина таких больших различий между этими гетероциклами мало понятна.

Имеются два варианта применения линейного соотношения свободных энергий для исследования реакционной способности фурана. При использовании «расширенного соотношения селективностей» отдельно для 2- и 3-замещения рассматривается зависимость между логарифмами факторов парциальной скорости и реакционными константами (ρ) для аналогичных реакций бензольных производных. Наряду с такими реакциями электрофильного замещения, как бромирование, хлорирование, ацетилирование, трифторацетилирование, протодесилилирование и протодемеркурирование, линейной зависимости подчиняются также реакции в боковой цепи, идущие через карбениевые ионы [4, 13]. По углу наклона прямой можно определить константу заместителя (σ^+) для случая замены группировки CH=CH в бензоле на O. Количественная оценка реакционной способности тиофена была проведена сходным образом (табл. 18.4.2). Эти данные показывают, что положение 3 фурана наименее реакционноспособно, хотя и более реакционноспособно, чем единичное положение бензола.

Другой путь использования принципа линейности соотношения свободных энергий заключается в изучении влияния заместителей на скорость электрофильного замещения. Для семи 2-замещенных фуранов была получена гамметовская зависимость между скоростями трифторацетилирования в положение 5 и константами заместителей σ_n^+, известными для производных бензола [14]. Фурановый цикл оказался более чувствительным к влиянию заместителей, чем тиофеновый: полученные для этой реакции значения ρ соответственно равны: —10,7 и —7,4. Аналогичная обработка данных

Таблица 18.4.2. Константы заместителей *

Соединение	σ_2^+	σ_3^+
Тиофен	—0,79	—0,52
Фуран	—0,93	—0,44

* Константы σ_2^+ и σ_3^+ не являются константами заместителей (тиенила или фурила) в общепринятом смысле, а показывают изменение реакционной способности единичного положения бензола в результате формальной замены группы —CH=CH— на —S— или —O—. — *Прим. перев.*

сольволиза производных 5-замещенных 1-(фурил-2)этанола привела к значению $\rho = -8$ [15]. Для корреляции скоростей сольволиза 3-фурилзамещенных были использованы параметры, определенные расчетным путем [16].

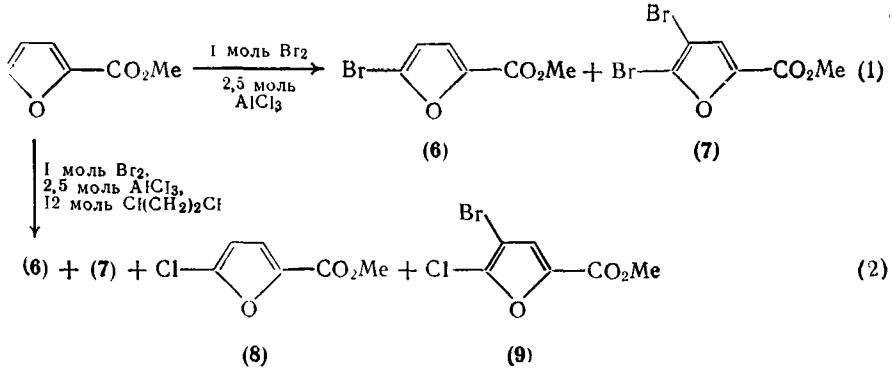
На основе множества доступных экспериментальных данных можно легко судить о направляющих эффектах заместителей [2, 4]. Фураны, несущие в положении 2 $+I$- или $-I + M$-заместитель, подвергаются электрофильному замещению в положение 5. При наличии в положении 2 $-I - M$-заместителя мезомерный эффект дезактивирует положение 5, но это обычно перекрывается сильным ориентирующим эффектом гетероатома, и в результате наблюдается 5-замещение. Кислоты Льюиса усиливают $-M$-эффект заместителя в 2-карбонилзамещенных фурана, и электрофильное замещение приводит к заметным количествам 2,4-дизамещенного [17]. В случае $+I$-заместителя в положении 3 вследствие электронных эффектов сильнее активировано положение 2, но замещение в положение 5 также не затруднено, так что обычно получаются смеси 2- и 5-замещенных, соотношение которых зависит от объема заместителя в положении 3 и природы электрофильного реагента. Для случая $-I + M$-заместителей в положении 3 имеется мало данных, но более благоприятным с точки зрения электронных эффектов является замещение в положение 2. При наличии в положении 3 $-I - M$-заместителя эффекты гетероатома и заместителя действуют согласованно и направляют электрофил в положение 5.

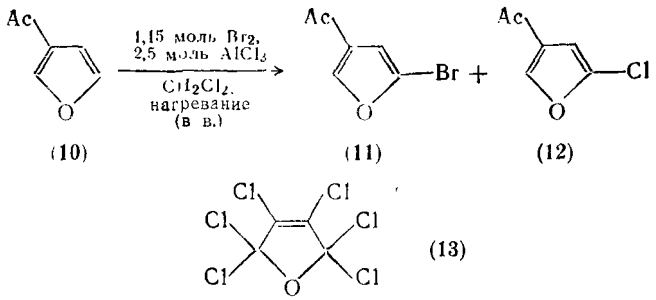
Для дизамещенных соединений место атаки может быть предсказано с учетом направляющих эффектов гетероатома и заместителей. В случае некоторых 2,5-дизамещенных соединений возможно преимущественное вытеснение заместителя, например карбонильной группы, по сравнению с атакой в положение 3 или 4.

18.4.4.2. Галогенирование

В ранних работах по прямому бромированию фурана образующиеся продукты плохо охарактеризованы [1], однако реакция фурана с диоксандибромидом при —5 °C дает 2-бромфуран с хорошим выходом [18]. Действие на фуран брома в метаноле при —10 °C приводит к 2,5-дигидро-2,5-диметоксифурану (47 %), по-видимому, через промежуточное 1,4-присоединение брома к диеновой системе. При исследовании методом ЯМР бромирования фурана в сероуглероде при —50 °C доказано образование *цис*- и *транс*-2,5-дибром-2,5-дигидрофуранов и *транс*-2,3-дибром-2,3-дигидрофурана [19]. Образование 2-бромфурана при нагревании этих продуктов до комнатной температуры позволяет предположить, что бромирование протекает через присоединение брома, которое сопровождается отщеплением бромоводорода, однако не исключает возможности элиминирования брома и последующего прямого электрофильного замещения фурана. Бромирование фуранов, несущих в положении 2 электроноакцепторные группы, протекает по механизму электрофильного замещения и обычно дает 5-бромзамещенные. Обработка эфира фуранкарбоновой-2 кислоты бромом (1 моль) в присутствии избытка хлоридов алюминия дает смесь исходного соединения, 5-бром- (**6**) и 4,5-дибромзамещенных (**7**) в соотношении 3 : 3 : 4 [20, 21] (схема 1). В присутствии растворителей происходит обмен Br на Cl, в результате чего кроме соединений (**6**) и (**7**) образуются также соединения (**8**) и (**9**) в соотношении 1 : 4 : 5 : 1 (схема 2). Бромирование 3-ацетилфурана (**10**) в присутствии избытка хлорида алюминия приводит к 5-замещенным продуктам (**11**) и (**12**) (4 : 1) (схема 3) [22].

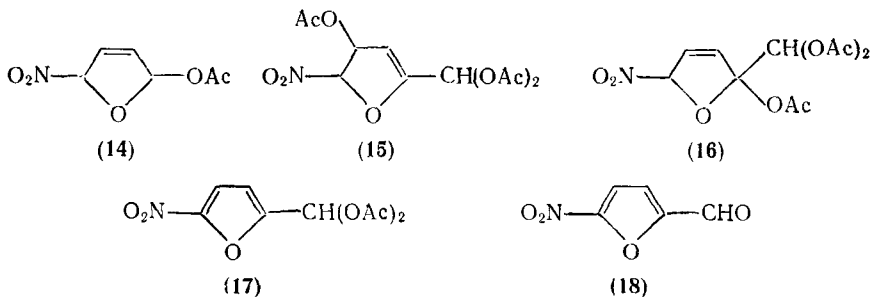
Постепенное пропускание в фуран в дихлорметане при —40 °C 1,6 моль хлора дает смесь, состоящую из 2-хлор- (64 %), 2,5-дихлор- (29 %) и 2,3,5-трихлорфуранов (7 %). Выход 2-хлорзамещенного может быть увеличен при использовании меньшего количества хлора. При действии 3 моль хлора (или более) получены также тетрахлорфуран и продукт присоединения (**13**) [1]. 2-Гидроксиметилфуран был превращен в трихлорпроизводное путем хлорирования при —30 °C [2]. Хлорирование метилового эфира фуранкарбоновой-2 кислоты в условиях, когда 5-хлорзамещенное является единственным продуктом, подчиняется кинетическому уравнению второго порядка [4].





18.4.4.3. Нитрование

Нитрование фуранов смесью дымящей азотной кислоты и уксусного ангидрида при низкой температуре происходит в основном по механизму присоединения — отщепления. В некоторых случаях выделены продукты присоединения, для которых стадия отщепления протекает при обработке основанием, например пиридином. При реакции фурана с азотной кислотой и уксусным ангидридом при —5 °С был выделен продукт присоединения, которому приписана структура (14) [1]. При нитровании фуранкарбальдегида-2 и его диацетата первоначально образуются продукты (15)—(18), т. е. происходит как 1,4-, так и 1,2-присоединение к диеновой системе [23]. Полагают, что соединения (17) и (18) возникают в результате прямого электрофильного замещения. Аналогичные продукты присоединения выделены при нитровании метилового эфира фуранкарбоновой-2 кислоты [24]. 2-Нитрофуран получен с выходом 14 % при обработке фурана тетрафторборатом нитрония [25].

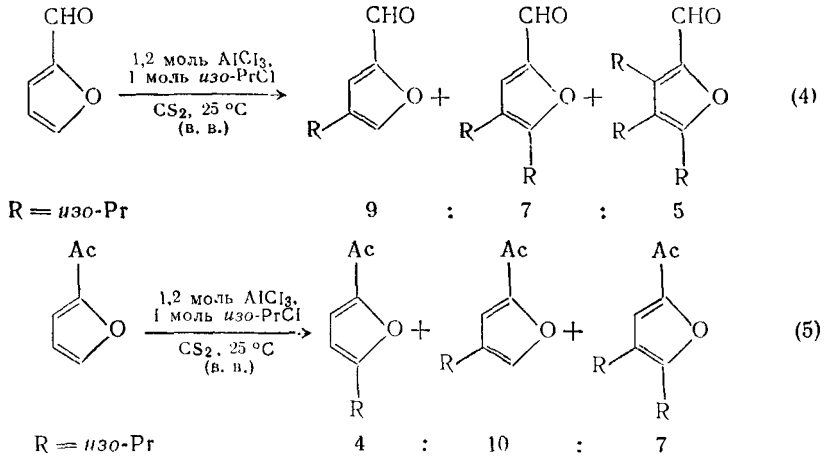


18.4.4.4. Сульфирование

Фуран осмоляется под действием серной кислоты, но может быть просульфирован с помощью комплексов триоксида серы с диоксаном или пиридином. В зависимости от условий может быть выделена 2-сульфокислота или 2,5-дисульфокислота [2]. Фуранкарбоновую-2 кислоту можно сульфировать олеумом [1].

18.4.4.5. Алкилирование

Алкилирование фурана может быть осуществлено с использованием олефинов и мягких катализаторов, например фосфорной кислоты или трифторида бора. Ранние работы, в которых выделяли 2-замещенные продукты, суммированы в обзоре [2]. Реакция фурана с изобутеном в присутствии фосфорной кислоты на кизельгуре приводит к смеси 2- и 3-*трет*-бутилфуранов, соотношение которых зависит от температуры. Предполагают [17], что 3-изомер возникает в результате перегруппировки 2-замещенного. Изопропилирование фуранкарбальдегида-2, исследованное в одной из ранних работ Гилмена, было вновь изучено; исследовано и изопропилирование 2-ацетилфурана [26] (схемы 4, 5). Анализ продуктов проводился с помощью хроматомасс-спектрометрии. Установлено, что 5-изопропилфуранкарбальдегид-2 не изменяется в условиях реакции. Несколько иначе протекает изопропилирование метилового эфира фуранкарбоновой-2 кислоты [27]. Было найдено, что 5-изомер в условиях реакции перегруппировывается в 4-изомер. Результаты, полученные разными исследователями, отличаются друг от друга, возможно, из-за использования хлорида алюминия разного качества. Хлорметилирование фуранов рассмотрено в обзоре [28].



18.4.4.6. Ацилирование и формилирование

Формилирование лучше всего проводить по методу Вильсмайера — Хаака при низкой температуре. Ацилирование может быть осуществлено с помощью ангидридов кислот в присутствии катализаторов, например эфирата трифторида бора или фосфорной кислоты [2]. Особенно высокие выходы дает ацетилирование с помощью ацетил-*п*-толуолсульфоната [29]. В других условиях ожидаемые продукты подвергаются дальнейшим превращениям [30]. Трифторацетилирование идет в отсутствие катализатора [4].

Соотношение изомеров, образующихся при ацилировании и меркурировании 3-метилфурана, зависит от природы электрофила [31].

18.4.4.7. Меркурирование

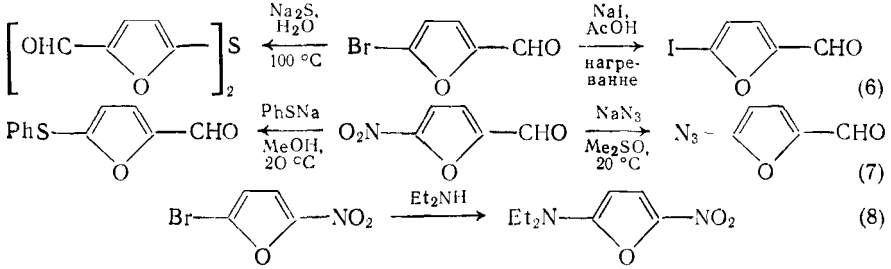
Алкилзамещенные фураны при действии хлорида ртути(II) и ацетата натрия в водном этаноле легко дают хлормеркурпроизводные. Предпочтительным местом атаки являются свободные α-положения, однако в случае 2,5-дизамещенных возможна атака и в β-положения [32]. Фураны с электроноакцепторными заместителями меркурируются с трудом, однако карбоксильная группа в положении 2 может быть замещена; так, при обработке натриевой соли 5-нитрофуранкарбоновой-2 кислоты водным раствором хлорида ртути(II) при 150—160 °С получен (5-нитрофурил-2)ртутьхлорид [1]. Обработка фуранкарбоновой-2 кислоты водным раствором ацетата ртути дает соль, пиролиз которой приводит преимущественно к 3-меркурированному производному, возникающему, вероятно, через циклическое переходное состояние [33].

18.4.4.8. Водородный обмен

Определены скорости катализируемых кислотой реакций протодедейтерирования, протодетритирования, дейтеродепротонирования и дейтеродетритирования для положения 5 в 2-метилфуране. Наблюдавшиеся при этом изотопные эффекты и параметры активации типичны для механизма A—S_E2 [34].

18.4.5. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

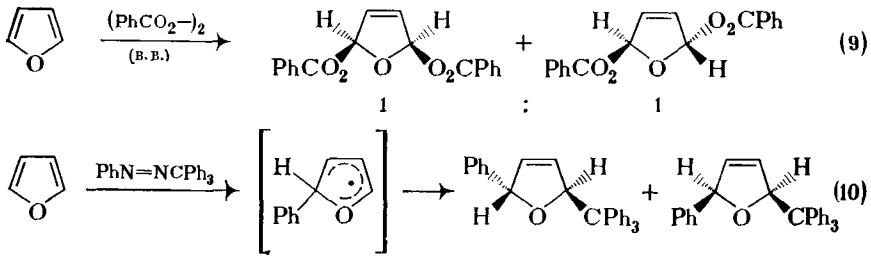
На основании немногих проведенных исследований механизма этих реакций можно сделать вывод, что они идут нормальным путем и нет никаких доказательств промежуточного образования фуринов (дегидрофуранов). 2-Бром- и 2-хлорфураны реагируют с пиперидином приблизительно в десять раз быстрее, чем соответствующие галогенбензолы [35]. Для 5-замещенных 2-нитрофуранов и метиловых эфиров фуранкарбоновых-2 кислот скорости замещения также выше, чем для аналогичных производных бензола [35, 36]. Опубликованы спектры ЯМР комплексов Майзенхаймера, полученных при обработке 2-нитрофурана нуклеофилами [37]. Примеры типичных реакций нуклеофильного замещения, идущих с высокими или средними выходами, приведены ниже (схемы 6—8).



(6) (7) (8)

18.4.6 РАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

При реакциях с радикалами фуран претерпевает как замещение, так и присоединение. В ранних работах препаративного характера изучено [38] арилирование, как правило, с использованием реакции Гомберга. 2-Замещенные фураны дают при этом исключительно 2,5-дизамещенные продукты. Как бензоилпероксид [39], так и фенилазотрифенилметан [40] дают с фураном продукты присоединения (схемы 9, 10). В случае фенилазотрифенилметана это было объяснено высокой стационарной концентрацией достаточно стабильных трифенилметильных радикалов.



(9) (10)

Взаимодействие фурана, тиофена и бензола с арильными радикалами было изучено методом конкурирующих реакций [41]. Арильные радикалы генерировались при разложении *N*-нитрозоацетанилида, путем диазотирования анилинов в апротонной среде или в условиях реакции Гомберга. Фуран арилируется исключительно в положение 2, тогда как тиофен дает некоторое количество продуктов 3-арилирования. Было найдено, что фуран в 11,6 раза активнее бензола и в 4,5 раза активнее тиофена. Для арилирования фурана в положение 2 *мета*- и *пара*-замещенными арильными радикалами были определены факторы парциальной скорости по сравнению с единичным положением бензола. Показана хорошая гамметовская корреляция между этими величинам и σ^+, причем $\rho = +0{,}46$; для тиофена $\rho = +0{,}225$.

Реакция 2,5-диметилфурана с *N*-нитрозоацетанилидом приводит к 2-бензил-5-метилфурану, а не к 2,5-диметил-3-фенилфурану. Предполагают, что эта реакция протекает скорее через π-комплекс, образуемый катионом диазония и фураном, чем через фенильные радикалы [42]. При реакции фурана с *п*-бромфенилтио-радикалами, генерированными обработкой соответствующего тиола реагентом Фентона, получены 2-моно- и 2,3-дизамещенные продукты [43]. Если генерировать упомянутый тиильный радикал иными путями, наблюдается лишь 2-замещение. При реакции фурана с *трет*-бутилгидропероксидом и ионами Fe^{2+} в метаноле получены продукты присоединения [44], однако реакция алкилфуранов с диацетилпероксидом дает только продукты замещения [45]. Радикалы, образующиеся в результате присоединения HO• и H• в α-положение замещенных фуранов, изучены с помощью спектроскопии ЭПР [46].

18.4.7. ВОССТАНОВЛЕНИЕ

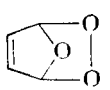
Каталитическое гидрирование и гидрогенолиз фуранов изучены в самых разнообразных условиях, так как результат реакции зависит от катализатора, температуры, давления и растворителя [1, 2].

Изучено восстановление фуранов действием щелочных металлов в жидком аммиаке [47]. Действие лития в аммиаке при —78 °С на фуранкарбоновую-2 кислоту с последующей обработкой хлоридом аммония дает 2,5-дигидрофуранкарбоновую-2 кислоту (выход 80 %). Восстановительное алкилирование фуранкарбоновой-2 кислоты приводит к 2-алкил-2,5-дигидрофуранкарбоновым-2 кислотам (68—95 %). 5-Алкилфуранкарбоновые-2 кислоты при восстановлении литием в аммиаке в присутствии метанола превращаются в *цис*- и *транс*-5-алкил-2,5-дигидрофуранкарбоновые-2 кислоты (71—85 %).

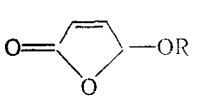
Фуранкарбоновая-3 кислота также восстанавливается натрием в жидком аммиаке. При использовании в качестве источника протонов пропанола-2 получается 2,3-дигидрофуранкарбоновая-3 кислота, но при использовании метанола или этанола наблюдается присоединение по двойной связи. В отсутствие источника протонов протекает раскрытие кольца и дальнейшее восстановление.

18.4.8. ОКИСЛЕНИЕ

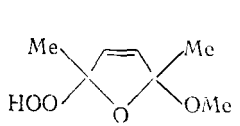
Фурановое кольцо особенно чувствительно к окислению, при котором обычно идет 1,4-присоединение окислителя к диеновой системе. Присоединение к фуранам синглетного кислорода, идущее обычно в условиях фотосенсибилизации, дает трансаннулярные пероксиды, которые подвергаются сольволизу или перегруппировке [48]. Полученный из фурана пероксид (**19**) термически нестабилен, но может быть выделен при —100 °С. Если проводить реакцию фотоокисления в метаноле, получается лактон (**20**). В случае 2,5-диметилфурана в метаноле может быть выделен гидропероксид (**21**), который легко превращается в 1,2-диацетилэтилен. При окислении фуранкарбальдегида-2 в этаноле в результате перегруппировки промежуточно образующегося гидропероксида с потерей муравьиной кислоты образуется лактон (**22**). Более сложные продукты получены из циклофана (23) [49].



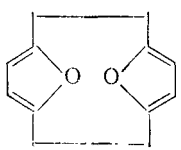
(**19**)



(**20**) R = Me
(**22**) R = Et

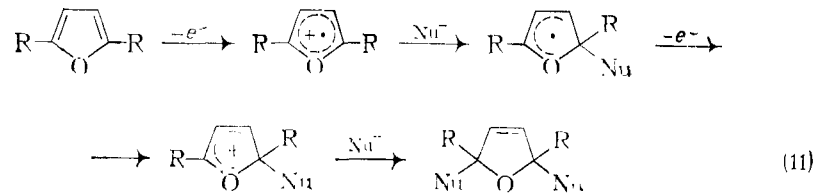


(**21**)



(**23**)

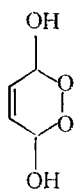
Анодное окисление фуранов можно проводить в различных условиях [50]. Его механизм (схема 11) включает образование катион-радикала, который захватывается нуклеофилом, образуя радикал; последний при дальнейшем окислении превращается в катион, который в свою очередь захватывается нуклеофилом.



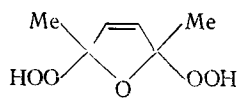
(11)

При проведении электрохимического окисления в метаноле получают *цис*- и *транс*-2,5-дигидро-2,5-диметоксифураны [50, 51]. Обработка фуранов бромом и ацетатом натрия в метаноле приводит к тем же продуктам. Промежуточно образующийся в реакции электролиза катион может быть «перехвачен» другими нуклеофилами [52]. При электрохимическом ацетоксилировании фурана в уксусной кислоте образуются *цис*- и *транс*-2,5-диацетокси-2,5-дигидрофураны (12 %), однако алкилфураны дают продукты ацетоксилирования боковой цепи. Сходные результаты получаются и при использовании тетраацетата свинца в уксусной кислоте [51].

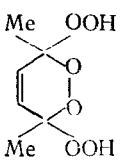
Действие на фуран пероксида водорода при низкой температуре в присутствии кислоты приводит к пероксиду (**24**), который при частичном гидрировании может быть превращен в малеиновый альдегид [53]. В случае 2,5-диметилфурана реакция протекает более сложно и дает продукты (**25**)—(**27**), образование которых описывается механизмом, предложенным в работе [54].



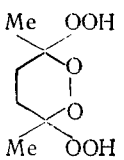
(**24**)



(**25**)



(**26**)



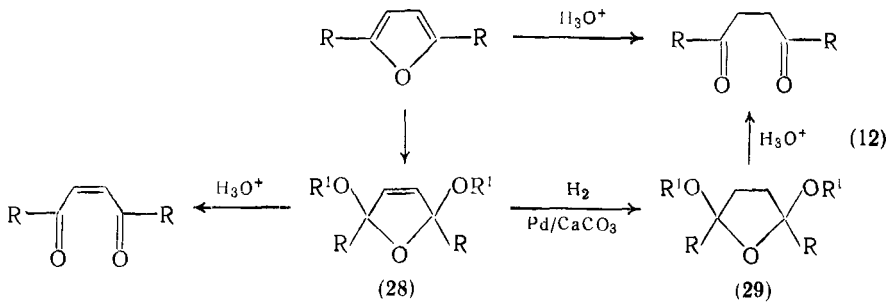
(**27**)

Озонолиз фуранов может протекать при низкой температуре [2]. Фураны окисляются также перманганатом или азотной кислотой, образуя кетоны или кислоты.

18.4.9. РЕАКЦИИ РАСЩЕПЛЕНИЯ КОЛЬЦА

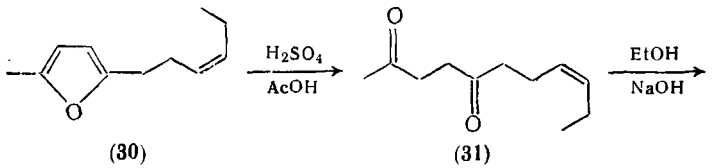
В кислой среде алкилфураны легко претерпевают раскрытие кольца с образованием 1,4-дикетонов (процесс, обратный синтезу Пааля — Кнорра; см. разд. 18.4.14.2). Однако если не принимать мер предосторожности, выходы могут оказаться низкими из-за полимеризации [55]. Фураны с электроноакцепторными заместителями обычно устойчивы к действию кислот. Первой стадией реакции

расщепления цикла является, вероятно, протонирование по α-положению, а не по атому кислорода [56]. 2,5-Диалкокси-2,5-дигидрофураны (28) (см. разд. 18.4.8) или получаемые при их каталитическом гидрировании тетрагидрофураны (29) также могут служить предшественниками 1,4-дикетонов (схема 12). Эти реакции широко применяются в органическом синтезе.

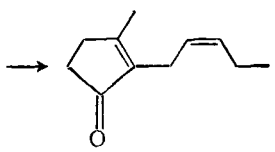


(28) (29) (12)

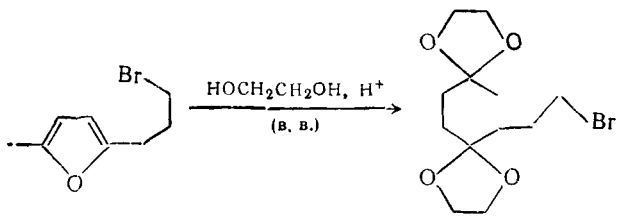
цис-Жасмон (32) синтезирован с помощью альдольной конденсации 1,-4-дикетона (31), полученного раскрытием кольца в производном фурана (30) (схема 13) [57]. С более высокими выходами раскрытие фуранового кольца протекает в условиях, которые благоприятны для образования кеталей. Так, бис-кеталь (34), являющийся ключевым промежуточным соединением в биомиметическом синтезе (+)-16,17-дигидропрогестерона, был получен из фурана (33) (схема 14) [58]. Дигидрофуран (35) при гидролизе и восстановлении дает (*Z*)-3-метилпентен-2-диол-1,4 (36) (схема 15) [59].



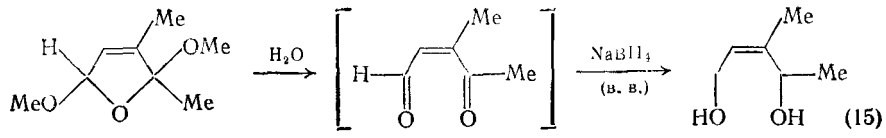
(30) (31)



(32) (с. в.) (13)

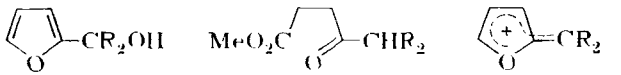


(33) (34) (14)

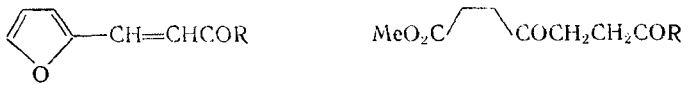


(35) (36) (15)

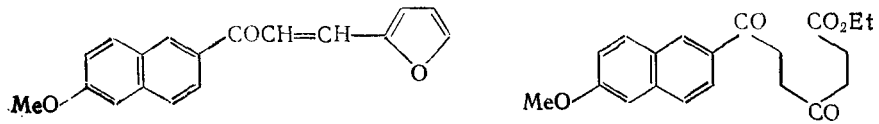
При действии горячего раствора хлороводорода в метаноле на производные 2-гидроксиметилфурана (37) образуются эфиры замещенных левулиновых кислот (38). Предложенный механизм включает образование карбениевого иона (39). В сходных условиях α,β-ненасыщенные карбонильные соединения (40) превращаются в кетоэфиры (41). Эта реакция, известная как перегруппировка Марквальда, вероятно, близка по механизму к рассмотренному выше превращению 2-гидроксиметилфуранов [1]. Она была использована в синтезе эквиленина, в ходе которого фурановое соединение (42) при обработке горячим этанольным раствором хлороводорода было превращено в дикетоэфир (43) (55 %) [60].



(37) (38) (39)



(40) (41)

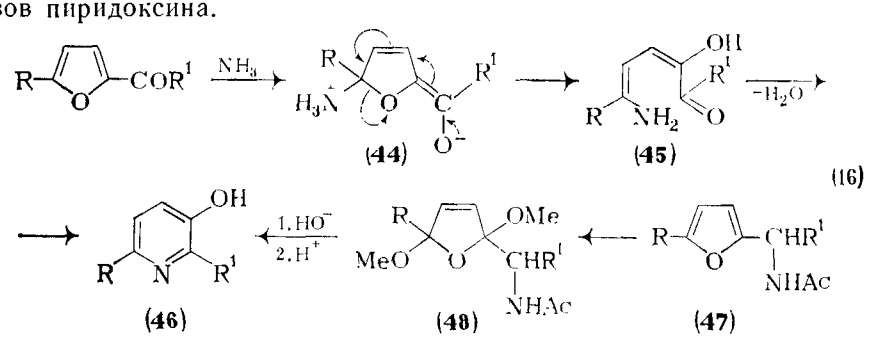


(42) (43)

Фураны благодаря легкости раскрытия кольца могут быть превращены также в разнообразные другие гетероциклы [61]. Если смесь фурана (или 2-метилфурана) и сероводорода пропускать над оксидом алюминия, активированным вольфрамофосфатом калия, получаются с высокими выходами соответствующие тиофены. Тетрагидрофураны при пропускании над оксидом алюминия с аммиаком или первичным амином превращаются в пирролидины или *N*-замещенные пирролидины. Аналогично, из 2,5-диалкокси-2,5-дигидрофуранов получаются *N*-алкилпирролы. Это превращение может быть осуществлено также путем нагревания упомянутого дигидрофурана с первичным амином в уксусной кислоте.

Замещенные фуранкарбальдегиды-2 и 2-ацилфураны при взаимодействии с аммиаком или солями аммония превращаются в 3-гидроксипиридины. Предполагают, что при этом идет нуклеофильная атака аммиака по положению 5; раскрытие кольца образовавшегося соединения (44) приводит к амину (45) и затем к

3-гидроксипиридину (**46**). В другом синтезе 3-гидроксипиридинов ациламин (**47**) подвергали электролитическому метоксилированию с образованием (**48**). Последний после гидролитического расщепления кольца и рециклизации дает 3-гидроксипиридин (**46**) (схема 16). Такой тип превращений был использован в одном из синтезов пиридоксина.

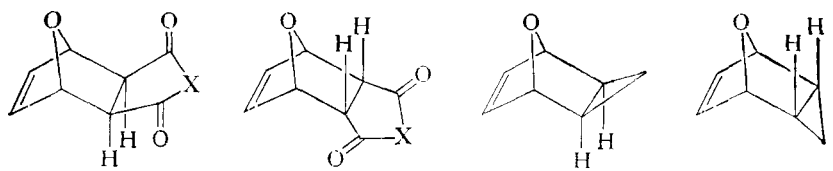


(16)

18.4.10. РЕАКЦИИ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

18.4.10.1. Термические реакции

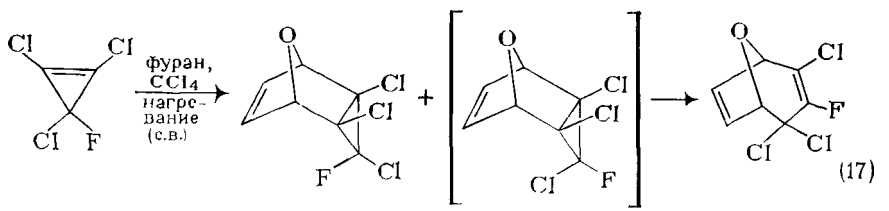
В противоположность пирролам и тиофенам фураны легко подвергаются [$_{\pi}4_s + {}_{\pi}2_s$]-циклоприсоединению — классической реакции Дильса — Альдера [2, 62]. *экзо*-Аддукты термодинамически более стабильны, чем *эндо*-аддукты, однако последние иногда могут быть все же выделены в мягких условиях. В случае присоединения фурана к малеиновому ангидриду при 25 °С первоначально образуется смесь, содержащая *экзо*-изомер (**49**) и *эндо*-изомер (**50**) в соотношении 2 : 1, *эндо*-изомер затем распадается на исходные адденды [63]. В случае малеимида при 25 °С получается *эндо*-аддукт (**54**), а при 90 °С — *экзо*-аддукт (**53**); при нагревании *эндо*-аддукт также превращается в *экзо*-изомер. С циклопропеном фуран реагирует при комнатной температуре с образованием смеси *экзо*-(**51**) и *эндо*-аддуктов (**52**) состава 1 : 1 [64]. Катализируемая кислотой перегруппировка *эндо*-аддукта приводит к циклогептадиенону-2,4.



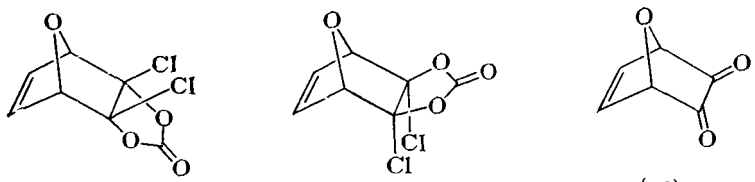
(**49**) X=O (**50**) X=O (**51**) (**52**)
(**53**) X=NH (**54**) X=NH

В случае галогенциклопропенов образуются только *эндо*-аддукты, которые могут претерпевать электроциклическое раскрытие кольца и стереоспецифическую 1,2-миграцию галогена (схема 17)

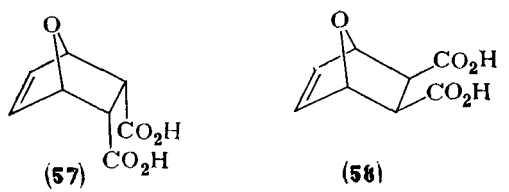
[65]. При взаимодействии фурана с дихлорвиниленкарбонатом в кипящем дихлорбензоле образуются аддукты (**55**) и (**55a**) в соотношении 1 : 2. Эти аддукты при щелочном гидролизе дают 1,2-дикетон (**56**) [66]. Реакция фурана с малеиновой кислотой в воде идет медленно и аддукты легко превращаются при нагревании обратно в адденды Первоначально *эндо*-изомер (**57**) образуется в четыре раза быстрее, чем *экзо*-изомер (**58**), но через 10 дней их соотношение становится равным 1 : 1 [63]. Оба изомера могут быть выделены [67].



(17)



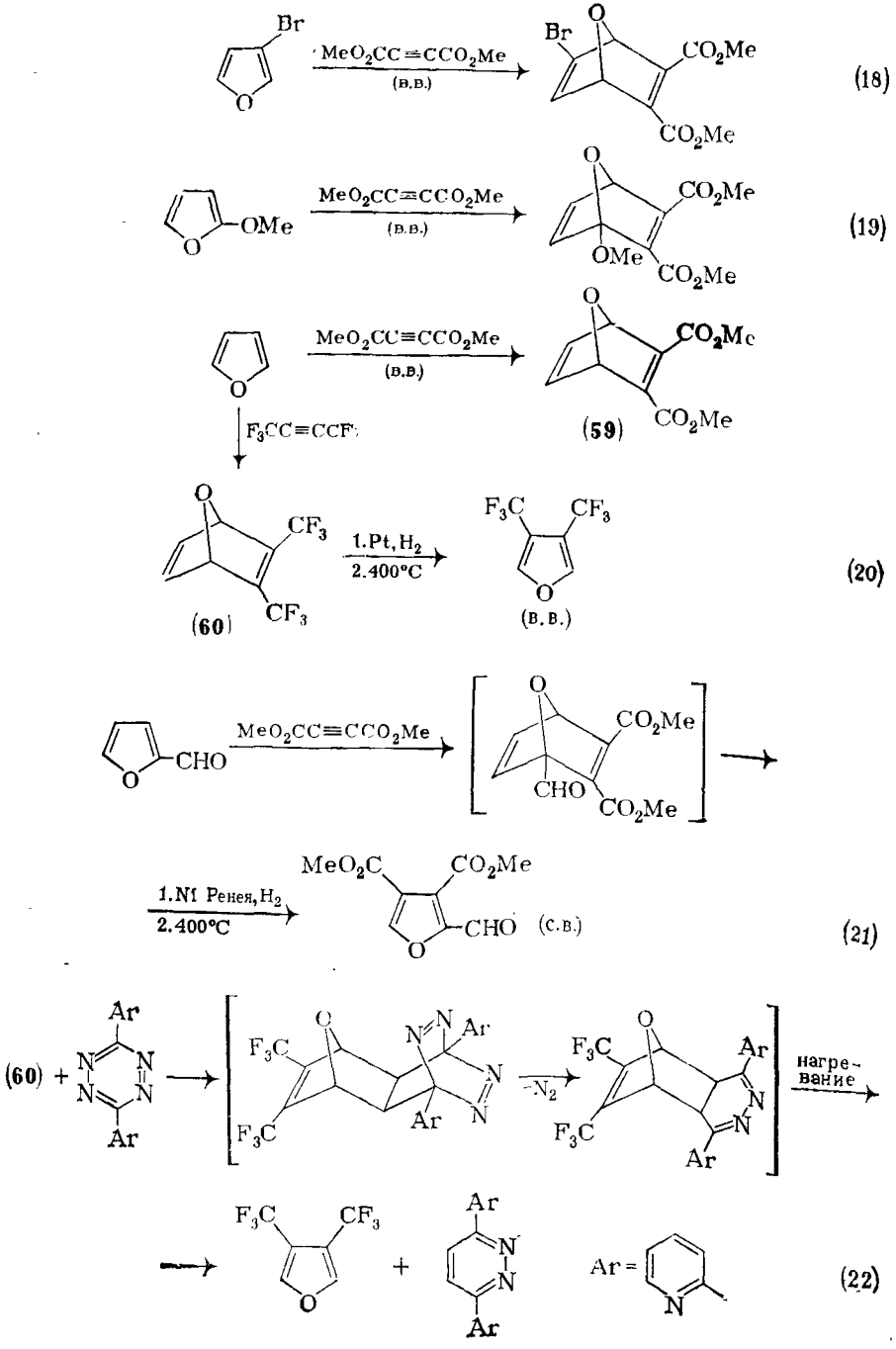
(**55**) (**55a**) (**56**)



(**57**) (**58**)

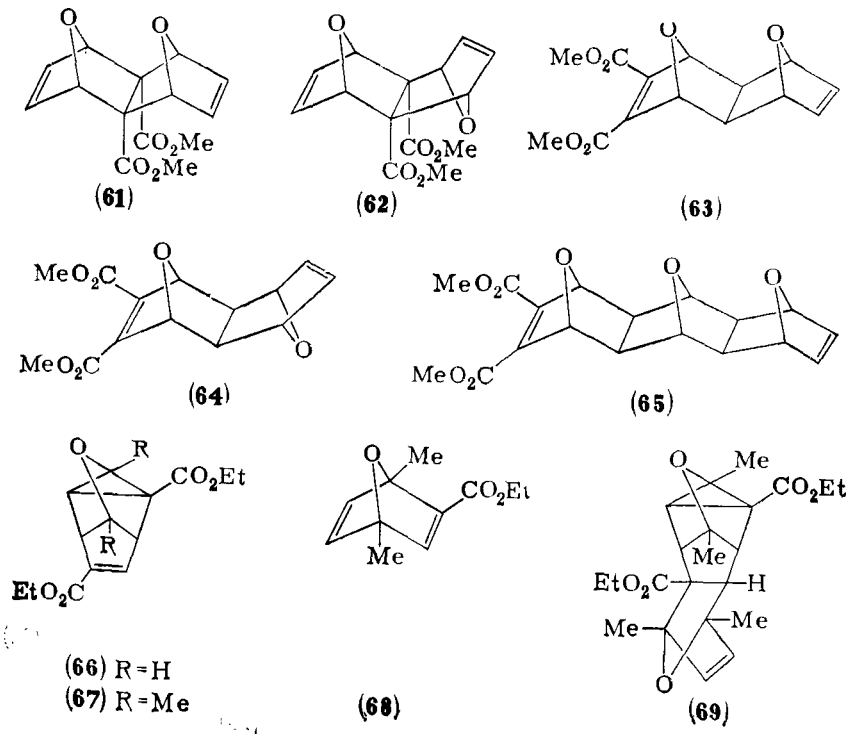
Этиленовые диенофилы, имеющие лишь одну электроноакцепторную группу, при комнатной температуре реагируют с фуранами медленно, давая как *эндо*-, так и *экзо*-аддукты с низкими или средними выходами. При более высоких температурах обычно протекает и обратная реакция, а также полимеризация диенофила. Осуществляя реакцию при очень высоких давлениях, можно преодолеть эти трудности и получать аддукты с хорошими выходами [68].

С ацетиленовыми диенофилами фураны обычно реагируют в мягких условиях, давая с хорошими выходами оксанорборнадиены (схемы 18—20), которые нашли широкое применение в органическом синтезе. Незамещенную двойную связь можно прогидрировать, а полученный продукт подвергнуть при термолизе ретродиеновому распаду, что представляет собой удобный путь синтеза 3,4-дизамещенных фуранов (схемы 20, 21). Превращение в 3,4-дизамещенные было также достигнуто при взаимодействии соединения (**60**) с 3,6-ди(пиридил-2)-*сим*-тетразином (схема 22) [69].



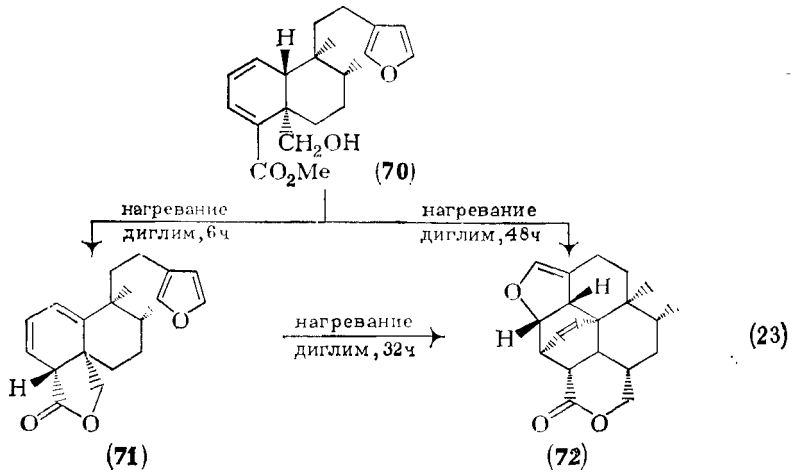
Ультрафиолетовое облучение оксанорборнадиенов приводит к оксаквадрицикланам, которые при термолизе превращаются в систему бензолоксид — оксепин [70]. При обработке хлоридом алюминия [71] или трифторуксусной кислотой [72] оксанорборнадиены перегруппировываются в фенолы. Сходные результаты дает реакция Дильса — Альдера в присутствии хлорида алюминия.

Направление реакции моноаддукта (**59**) с фураном зависит от температуры. При 50 °С происходит присоединение по тетразамещенной двойной связи, приводящее к *эндо-эндо-* (**61**) и *эндо-экзо*-аддуктам (**62**). При 100 °С идет присоединение к дизамещенной двойной связи с образованием диаддуктов (**63**) и (**64**), а также четырех триаддуктов, например (**65**). Фуран не реагирует с этилпропиолатом при 25 °С, но при 130 °С с выходом 9 % получается аддукт (**66**). 2,5-Диметилфуран, однако, реагирует с этилпропиолатом при 95—120 °С, давая сначала аддукт состава 1 : 1 (**68**), который либо подвергается реакции Дильса — Альдера с такой же молекулой, либо вступает в реакцию [2+2]-присоединения с диенофилом, либо претерпевает ретрореакцию Дильса — Альдера с отщеплением ацетилена. Продукт (**69**) гомореакции Дильса — Альдера между двумя молекулами соединения (**68**) распадается с образованием соединения (**67**). Соотношение продуктов зависит от условий реакции [73]. Циклофан (**23**) реагирует с диметиловым эфиром



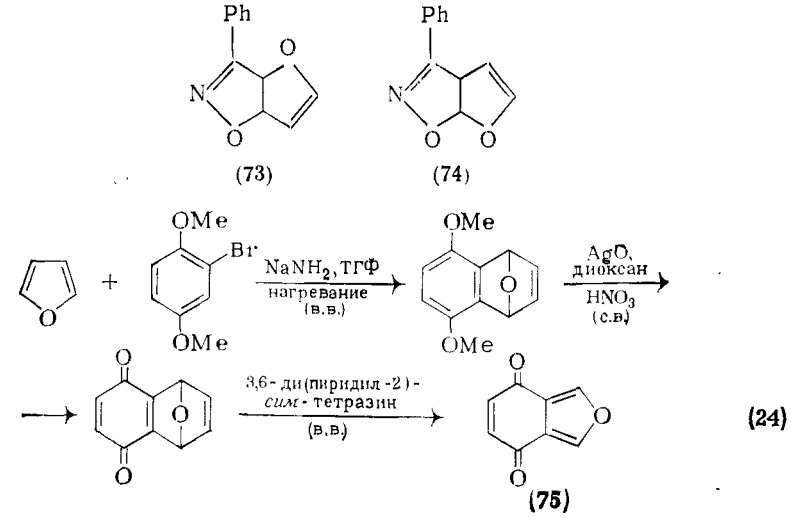
ацетилендикарбоновой кислоты, давая «внутренний аддукт», который диссоциирует при нагревании [74].

Примеры реакций, в которых фураны выступают в качестве диенофилов, редки. Дитерпен (**70**) при нагревании претерпевает [1,5]-сигматропный сдвиг и лактонизацию, образуя продукт (**71**), который вследствие благоприятной стереохимии превращается при внутримолекулярной реакции Дильса — Альдера в (**72**) (схема 23) [75]. Реакция фуранкарбальдегида-2 с бутадиеном дает моно- и диаддукты [2].



(23)

Фуран вследствие его ароматичности ведет себя в отличие от 2,3- и 2,5-дигидрофуранов как слабый диполярофил. Генерирование бензонитрилоксида в присутствии большого избытка фурана

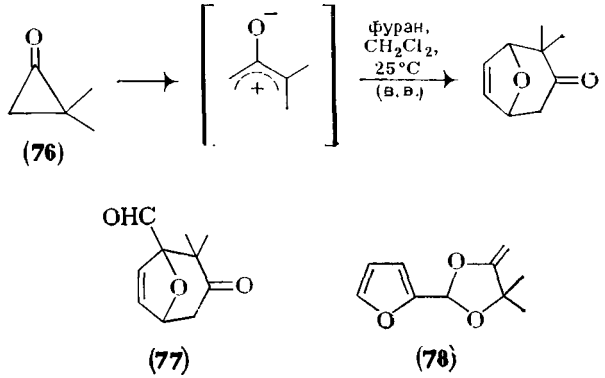


(24)

приводит в результате $[_{\pi}4_s + {}_{\pi}2_s]$-присоединения к двойной связи фуранового кольца к аддуктам (**73**) и (**74**) в соотношении 97 : 3 с выходом 91 % [76].

Фуран или алкилфураны могут служить «ловушками» аринов в $[_{\pi}4_s + {}_{\pi}2_s]$-реакциях [2]. Это может быть использовано в синтезе бензо[*c*]фуранхинона-4,7 (**75**) (схема 24) [77]. Циклофан (**23**) при реакции с бензином (дегидробензолом) дает как моно-, так и диаддукты [78]. По той же схеме могут реагировать с фуранами напряженные олефины с двойной связью «в голове моста» [79].

Метилциклопропанон и 2,2-диметилциклопропанон (**76**) в форме соответствующих оксиаллильных катионов реагируют с фураном и алкилфуранами, образуя $[_{\pi}4 + {}_{\tau}2]$-аддукты (схема 25) [80]. Фуранкарбальдегид-2 и (**76**) образуют только один $[_{\pi}4 + {}_{\pi}2]$-аддукт (**77**). Кроме того, в результате 1,3-диполярного присоединения образуется диоксолан (**78**). Оксиаллильные катионы, участвующие в циклоприсоединении с фураном, могут быть генерированы при дебромировании α,α′-дибромкетонов с помощью цинк-медной пары или $Fe_2(CO)_9$ [81, 82].

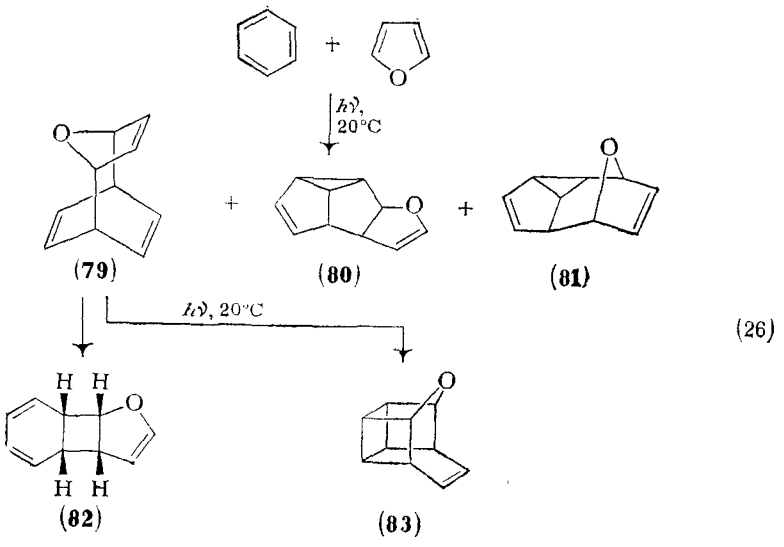


(25)

18.4.10.2. Фотохимические реакции

Фуран подвергается реакциям как $[_{\pi}4 + {}_{\pi}4]$-, так и $[_{\pi}2 + {}_{\pi}2]$-фотоприсоединения. Облучение смеси бензола и фурана дает, главным образом, $[_{\pi}4 + {}_{\pi}4]$-аддукт (**79**), который далее претерпевает перегруппировку Коупа и $[_{\pi}2 + {}_{\pi}2]$-фотоприсоединение с образованием продуктов (**82**) и (**83**), соответственно. В небольших количествах образуются также аддукты (**80**) и (**81**) (схема 26). Соотношение указанных продуктов существенным образом зависит от источника света, концентрации реагентов и способа выделения [83].

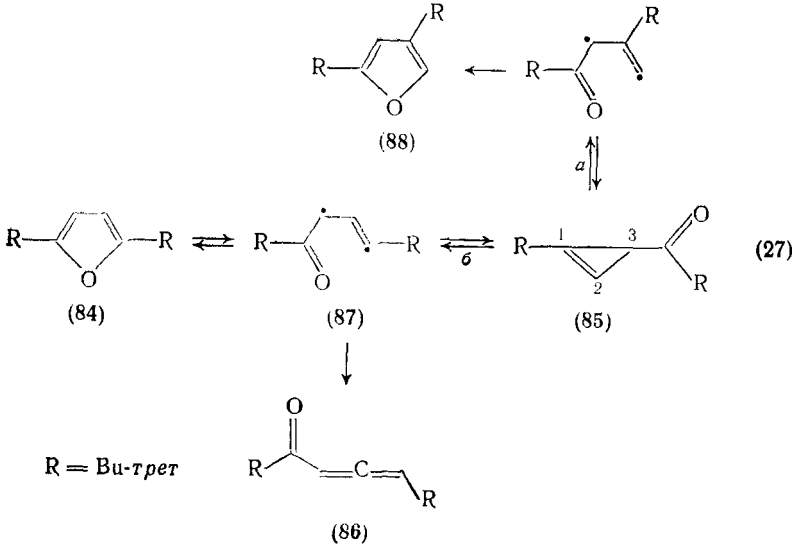
Фураны вступают в реакции $[_{\pi}4 + {}_{\pi}4]$-фотоприсоединения также с нафталинами и антраценами [84]. Альдегиды и кетоны претерпевают $[_{\pi}2 + {}_{\pi}2]$-фотоприсоединение к фурану, давая оксетаны [85].



(79) (80) (81) (82) (83) (26)

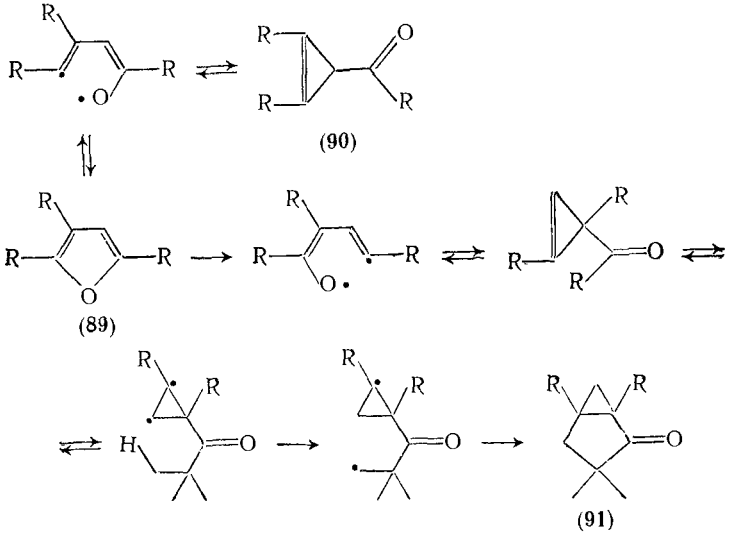
18.4.11. ФОТОПЕРЕГРУППИРОВКИ

Исследовано сенсибилизированное фотооблучение фурана и ряда метилфуранов в паровой фазе [86]. Первичные реакции в этих случаях представляют собой сужение цикла субстрата до карбонилзамещенных метилциклопропенов, которые затем декарбонилируются, превращаясь в циклопропены. Направление раскрытия фуранового кольца определяется тем, что в низшем возбужденном



(84) (87) (85) (88) (86) (27)

состояния расщепляется наиболее слабая связь C—O. Облучение 2,5-ди-*трет*-бутилфурана (**84**) в пентане дает (**85**) (4 %), (**88**) (9 %), и (**86**) (9 %). Первоначальным продуктом является (**85**), который при фотолизе может раскрывать кольцо либо по связи C-2—C-3 (*а*), давая (**88**), либо по связи C-1—C-3 (*б*), что в результате последующей миграции H-атома в промежуточном дирадикале (**87**) приводит к (**86**) (схема 27). В случае 2,3,5-три-*трет*-бутилфурана (**89**) продуктами реакции являются (**91**) (90 %) и (**90**) (5 %), возникающие при различных направлениях раскрытия кольца (схема 28) [87].



(90) (89) (91) (28)

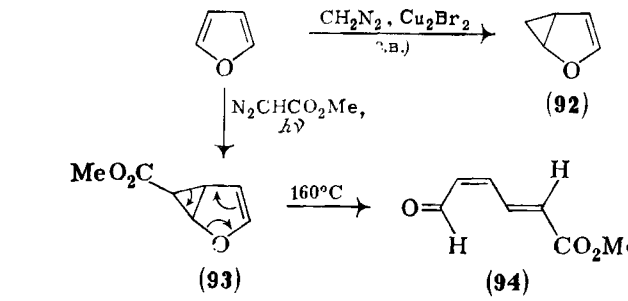
R = Bu-*трет*

При облучении 2-цианофурана в метаноле был зафиксирован продукт первичной реакции [88]. Облучение алкилфуранов в пропиламине дает *N*-алкилпирролы [89]. Алкил-2,3-дигидрофураны при облучении превращаются в циклопропилкарбонильные соединения [90]. Изучена также фотоперегруппировка 2-нитрофурана [91].

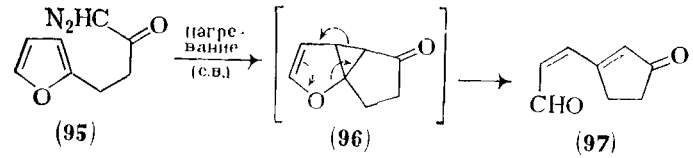
8.4.12. КАРБЕНЫ И НИТРЕНЫ

Взаимодействие фурана с карбеном приводит к ожидаемому продукту (**92**) [92]. При УФ-облучении раствора метилдиазоацетата в фуране образуется аддукт (**93**), который при кратковременном нагревании до 160 °C претерпевает валентную таутомеризацию, превращаясь в эфир *цис, транс*-мукональдегидной кислоты (**94**) (схема 29) [93]. Диены получаются также в результате термической реакции ряда замещенных фуранов с этилдиазоацетатом в присутствии сульфата меди(II) [94]. Аналогично протекает и реакция с винилкарбенами [95]. При нагревании диазокетона (**95**) в

циклогексане в присутствии сульфата меди(II) происходит внутримолекулярное присоединение кетокарбена, причем первоначально образующийся продукт (**96**) термолабилен и превращается в циклопентенон (**97**) (схема 30) [96].

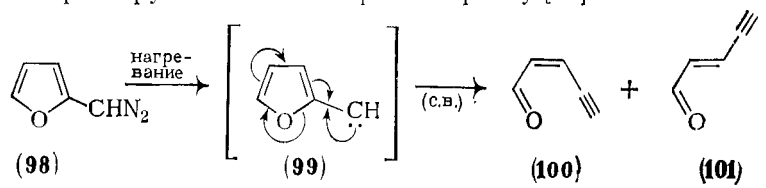


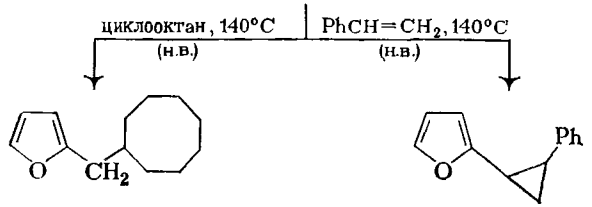
(29)



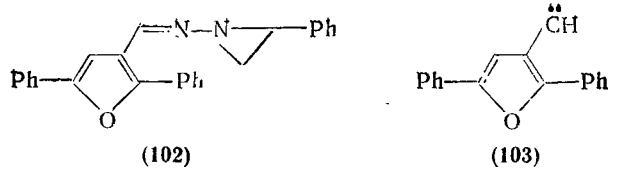
(30)

Известны примеры генерирования как (фурил-2)-, так и (фурил-3)карбенов. Кратковременный пиролиз диазометана (**98**), генерированного *in situ* из натриевой соли тозилгидразона фуранкарбальдегида-2, приводит после фрагментации промежуточного 2-фурилкарбена (**99**) к *цис*- (**100**) и *транс*-альдегидам (**101**), причем первоначально образуется *цис*-изомер (**100**). (Фурил-2)карбен участвует в реакции внедрения, когда натриевая соль упомянутого тозилгидразона подвергается термолизу в циклооктане, а со стиролом в сходных условиях вступает в реакцию присоединения (схема 31) [97]. Рассмотренная реакция была распространена на замещенные фураны. Пиролизом или фотолизом азиридинилимина (**102**) генерирован (фурил-3)карбен (**103**). Он не подвергается фрагментации и реагирует аналогично фенилкарбену [98].

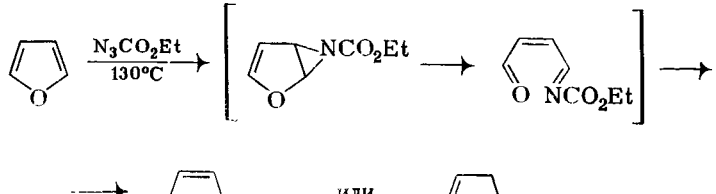




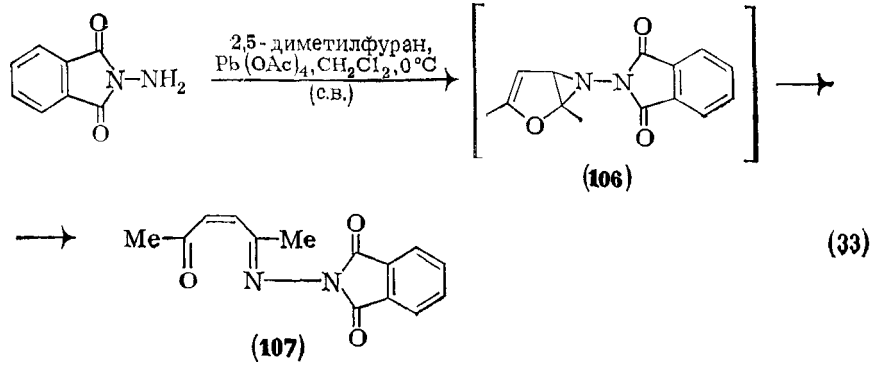
(31)



Данные о реакциях фуранов с нитренами немногочисленны [99]. Термолиз этилового эфира азидомуравьиной кислоты в фуране приводит к продуктам (**104**) или (**105**) (схема 32). Генерирование фталимидонитрена в присутствии 2,5-диметилфурана дает 2-фталоилгидразон *цис*-гексен-3-диона-2,5 (**107**). При этом, вероятно, происходит 1,2-присоединение нитрена к диеновой системе с образованием азиридина (**106**), который далее превращается в (**107**) в результате расщепления связей C—O или C—N (схема 33). 2-Замещенные фураны дают сходные продукты, которые образуются при 4,5-присоединении нитрена к фурановому кольцу.



(32)

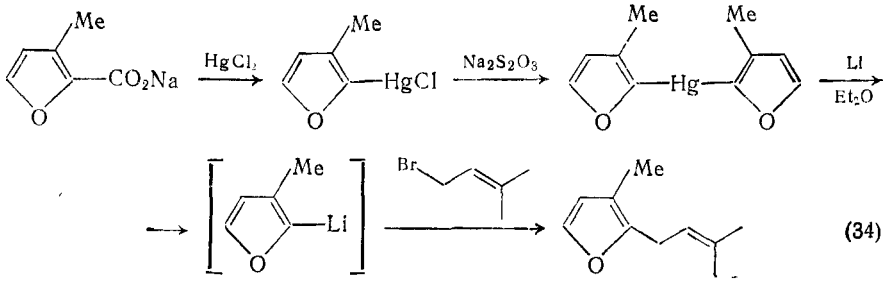


(33)

18.4.13. МЕТАЛЛОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

В разделе 18.4.4.7 уже упоминалось получение хлормеркурпроизводных. 3-Хлормеркурфуран является удобным промежуточным продуктом для получения 3-замещенных фуранов, так как при обработке иодом и иодидом калия он превращается в 3-иодфуран

(выход 75 %) [33, 100]. Обработка хлормеркурпроизводных водным раствором тиосульфата натрия приводит к производным дифурилртути, которые взаимодействием с металлическим литием могут быть превращены в литиевые производные, как в синтезе розефурана (**108**) (схема 34) [101].

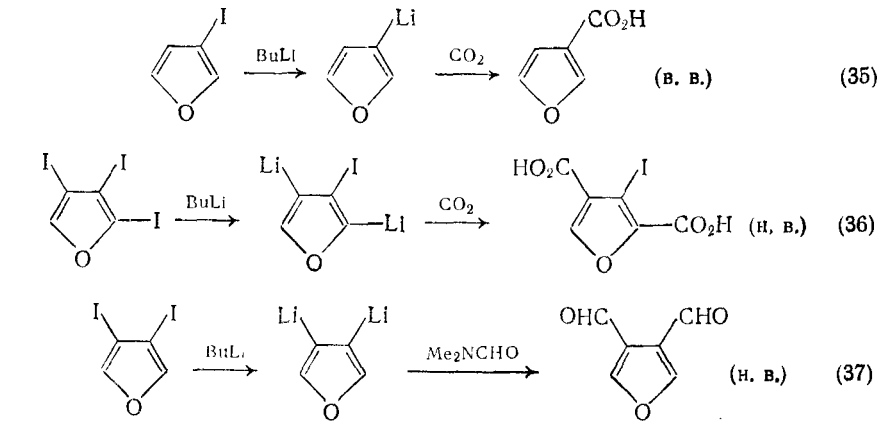


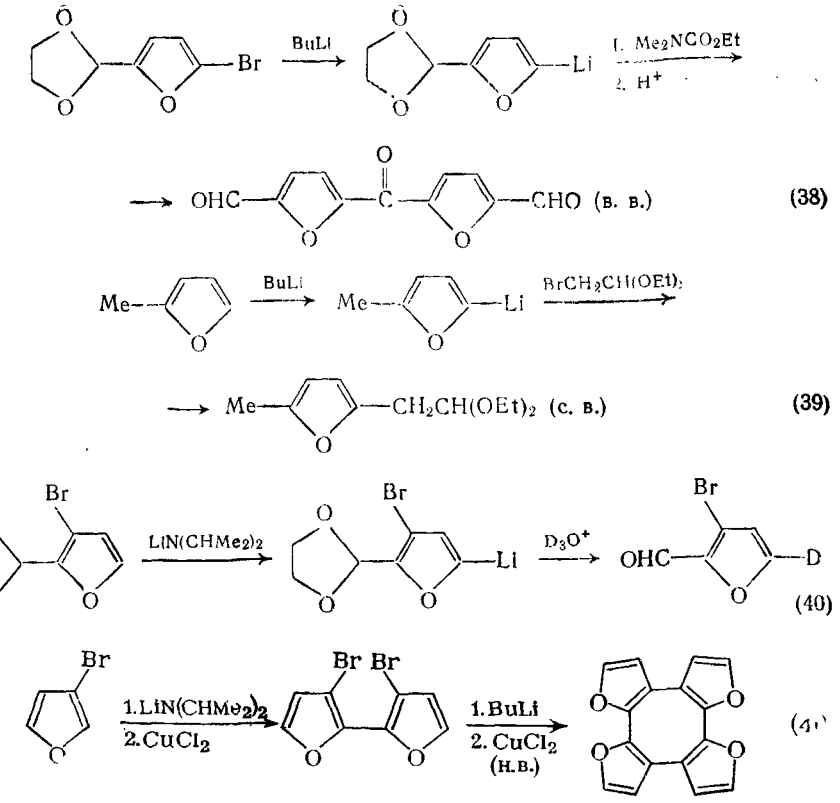
(34)

(108) (с. в.)

Из-за трудностей получения реагентов Гриньяра в ряду фурана они вытеснены более удобными литиевыми соединениями. При действии бутиллития фуран легко обменивает атом водорода в положении 2 на литий [102]. С помощью бутиллития может быть осуществлен и обмен галогена на литий. При действии диизопропиламида лития на галогенфураны при —70 °С происходит исключительно обмен на литий α-атома водорода [103]. Литиевые производные при действии соответствующих реагентов подвергаются обычным реакциям карбонизации, формилирования и алкилирования; при обработке хлоридом меди(II) [104] они вступают в реакции конденсации (схемы 35—41).

При действии на литийфураны бромида меди(I) получаются производные фурилмеди [105].



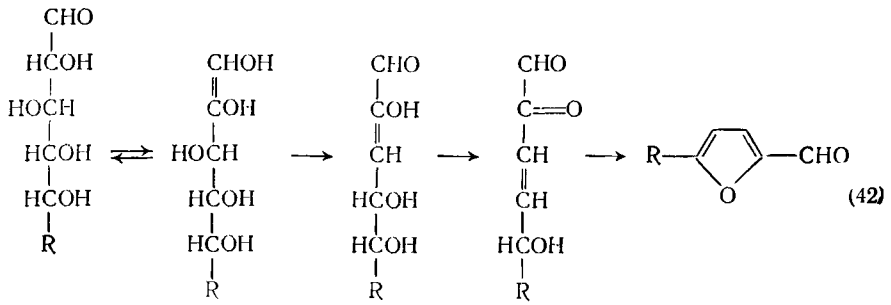


18.4.14. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ФУРАНОВ

18.4.14.1. Синтез фуранов из углеводов

Важнейшим источником фуранов является фуранкарбальдегид-2, так как он может быть превращен в фуран при декарбонилировании, в фуранкарбоновую-2 кислоту — при окислении, в фуранкарбоновую-2 кислоту и 2-гидроксиметилфуран — с помощью реакции Канниццаро. Фуранкарбальдегид-2 получают из такого относительно богатого «пентозанами» сырья, как овсяная мякина и кукурузные кочерыжки. При обработке кислотами пентозаны расщепляются до пентоз (**109а**), которые под действием кислот превращаются в фуранкарбальдегид-2 (**112а**). Гексозы (**109б**) в сходных условиях превращаются в 5-(гидроксиметил)фуранкарбальдегид-2 (**112б**) (схема 42). Эти реакции были изучены с помощью меченых атомов [106]. Альдоза (**109**) или 2-кетоза первоначально обратимо превращаются в ендиол-1,2 (**110**), который при последующей дегидратации дает соединение (**111**), претерпевающее затем

катализируемую кислотой циклизацию. Последняя стадия представляет собой реакцию Пааля — Кнорра (см. разд. 18.4.14.2). Сахароза при действии иода в горячем *N*, *N*-диметилформамиде превращается в (**112б**) [107], а при действии сухого HCl в CCl_4 — в (**112в**).



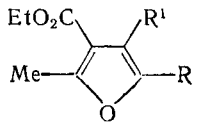
(42)

(**109а**) R = H (**110**)
(**109б**) R = CH_2OH

(**111**)

(**112а**) R = H
(**112б**) R = CH_2OH
(**112в**) R = CH_2Cl

Моносахариды реагируют с различными 1,3-дикарбонильными соединениями в присутствии хлорида цинка в этанольном или водном растворе. Так, при реакции с ацетоуксусным эфиром *D*-глюкоза и *D*-маннозa дают соединение (**113**) (выход 20 %), а *D*-фруктоза — соединение (**114**) (выход 7 %) [108]. Окисление тетраацетатом свинца боковых тетрагидроксибутильных цепей в соединениях (**113**) и (**114**) приводит к соответствующим альдегидам, которые могут быть превращены в кислоты действием оксида серебра в щелочной среде. В аналогичные реакции вступают низшие сахара, α-гидроксиальдегиды и кетоны, а также глиоксаль [109]. Так, при взаимодействии *D*-глицерозы с ацетоуксусным эфиром получается производное фурана (**115**), а в случае гликолевого альдегида — (**116**). Возможный механизм включает альдольную конденсацию с участием метиленовой группы 1,3-дикарбонильного соединения и карбонильной группы сахара с последующими дегидратацией и замыканием цикла.



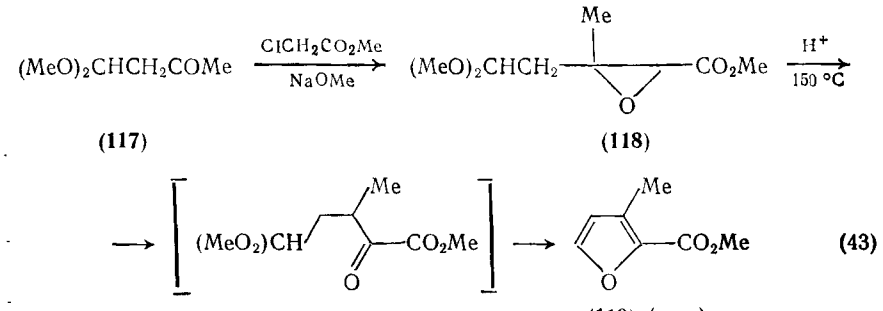
(**113**) R = —$(CHOH)_3CH_2OH$, R^1 = H
(**114**) R = H, R^1 = —$(CHOH)_3CH_2OH$
(**115**) R = CH_2OH, R^1 = H
(**116**) R = R^1 = H

18.4.14.2. Синтезы Пааля — Кнорра

1,4-Дикетоны под действием кислотных реагентов циклизуются, вероятно, через моноенол [110]. Необходимые дикарбонильные соединения могут быть получены стандартными методами [111], включающими *C*-алкилирование β-кетоэфиров α-галогенкетонами. Соответствующие промежуточные соединения могут быть получены также гидроформилированием ацеталей α,β-ненасыщенных альдегидов [112]. β-Хлораллилкетоны, легко получаемые алкилированием енаминов или енолят-анионов, ведут себя как «скрытые» 1,4-дикетоны и при обработке кислотой превращаются в фураны [113].

Подходящим образом замещенные оксираны в условиях катализируемой кислотой перегруппировки оксирана в кетон также ведут себя как замаскированные 1,4-дикетоны. Например, реакция Дарзана метилхлорацетата с соединением (**117**) приводит к глицидному эфиру (**118**), который при нагревании в присутствии следов хлороводорода превращается в производное фурана (**119**) (схема 43). Аналогично протекает реакция оксирана (**120**) с кислотой (схема 44).

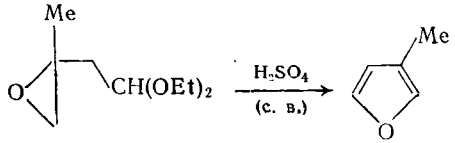
Енолят-анионы, получаемые из β-кетоэфиров, присоединяются по реакции Михаэля к 1-нитроалкенам; образующиеся нитроновые кислоты с помощью реакции Нефа превращаются в 1,4-дикетоны, последующая циклизация которых приводит к фуранам [2].



(**117**) (**118**)

(43)

(**119**) (с. в.)



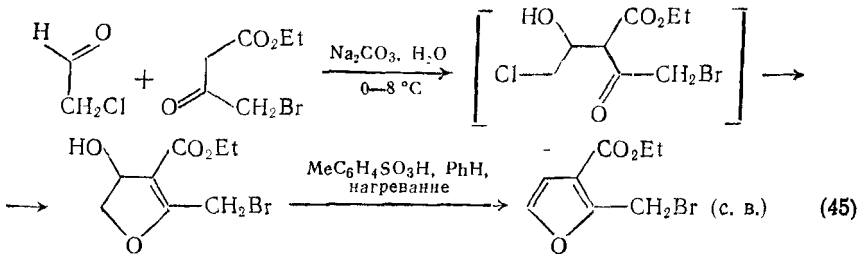
(**120**)

(44)

18.4.14.3. Синтезы Фейста — Бенари

Конденсация α-хлоральдегида или α-хлоркетона с β-кетоэфиром, обычно в присутствии водного раствора основания, позволяет синтезировать фураны, несущие в β-положении сложноэфирную группу. Это превращение рассматривается как реакция альдольного типа, причем в некоторых случаях были выделены промежуточно образующиеся 3-гидрокси-2,3-дигидрофураны (схема 45) [114]. По аналогичному механизму протекает конденсация

этилового эфира бромпировиноградной кислоты с натриевым производным щавелевоуксусного эфира [111].



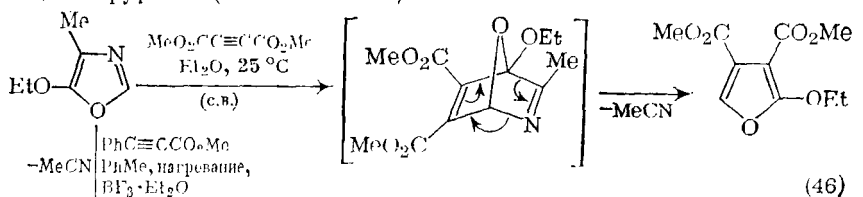
(45)

18.4.14.4. Синтез фуранов из других гетероциклов

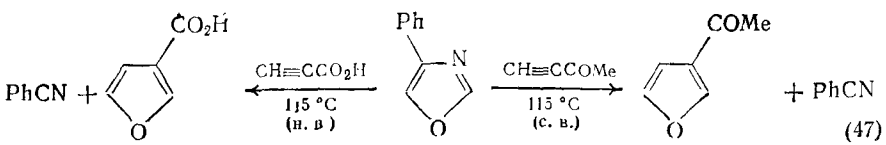
При обработке пирилиевых солей (см. гл. 18.1) подкисленным водным пероксидом водорода происходят окисление и сужение цикла, приводящие к фуранам [61]. Пироны-2 также могут быть превращены в фураны. Так, 3-бром-2-оксопиранкарбоновая-5 кислота и 3-бром-4,6-диметил-2-оксопиранкарбоновая-5 кислота при обработке основанием превращаются в фурандикарбоновую-2,4 кислоту и 2,4-диметилфуранкарбоновую-3 кислоту, соответственно.

1,2-Оксатииндиоксиды-2,2 (δ-сультоны), легко получаемые обработкой α,β- или β,γ-ненасыщенных кетонов (при охлаждении) смесью уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты, при пиролизе в основной среде теряют диоксид серы и превращаются в фураны. Этот метод применим для получения алкил- и алкиларилзамещенных фуранов.

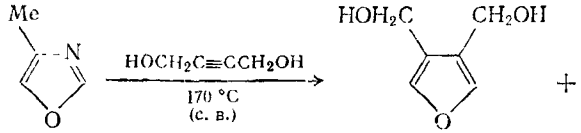
Оксазолы вступают с ацетиленовыми диенофилами в $[_{\pi}4_s+_{\pi}2_s]$-реакцию, причем промежуточно образующиеся аддукты в результате отщепления молекулы нитрила превращаются в фураны [115]. Этот метод удобен для получения фуранкарбоновой-3 кислоты и 3-ацетилфурана (схемы 46—48).



(46)



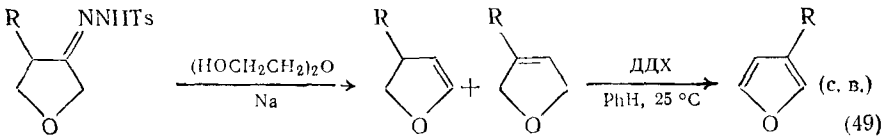
(47)



(48)

5*H*-Фураноны-2 (бутенолиды) (см. разд. 18.4.20) при действии диизобутилалюмогидрида лития легко восстанавливаются до фуранов. Бутенолиды могут быть превращены в β-алкилзамещенные при реакции с диазоалканами и пиролизе образовавшихся пиразолинов. Восстановление диизобутилалюмогидридом лития приводит затем к фуранам [116]. Тетрагидрофуранолы-2 при обработке диизопропиламидом лития и алкилгалогенидом алкилируются в положение 3. Образовавшиеся продукты действием диизопропиламида лития и фенилселенилхлорида с последующим окислением превращают в 3-алкил-5*H*-фуранолы-2, восстановление которых дает фураны [117].

Тозилгидразоны тетрагидрофуранонов-3 по реакции Бэмфорда — Стивенса превращаются в дигидрофураны, которые действием 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинона-1,4 (ДДХ) могут быть окислены в фураны (схема 49) [118]. Легко получаемые реакцией ацилоинов с дикетоном [119] 3-ацил-5*H*-фуранолы-2 дают фураны в результате ацил-лактонной перегруппировки [120].

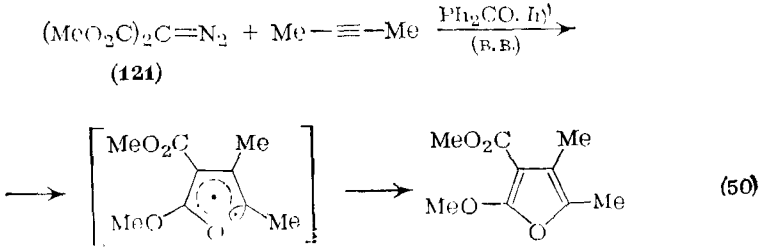


(49)

$R = C_5H_{11}$

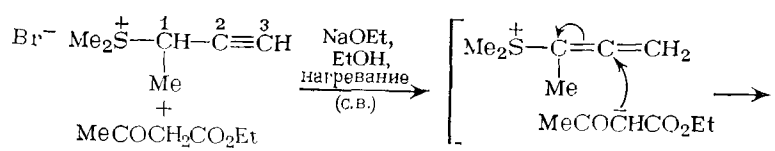
18.4.14.5. Синтез фуранов из алкинов

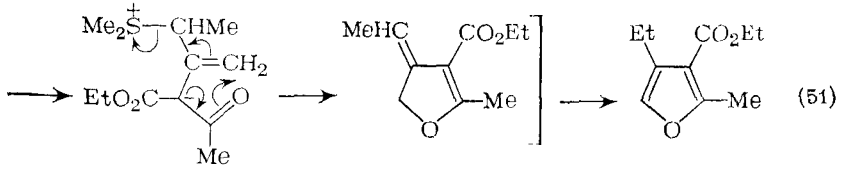
Взаимодействие алкоксикарбонил- и кетокарбенов с алкинами приводит, как правило с низкими выходами, к 3-карбонилзамещенным циклопропенам, которые при катализируемом металлом раскрытии цикла превращаются в фураны [121]. Фотосенсибилизированное разложение диазомалоната (**121**) дает триплетный карбен, последующее присоединение которого к алкинам, присутствующим в избытке, приводит с высокими выходами к эфирам 2-метоксифуранкарбоновой-3 кислоты (схема 50) [122].



(50)

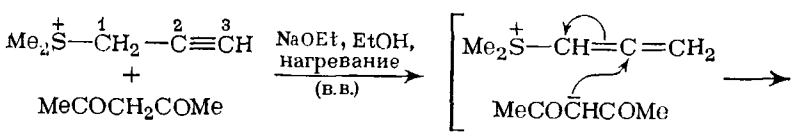
Соли пропин-2-илсульфония легко подвергаются прототропной перегруппировке, причем образующиеся аллены способны к нуклеофильному присоединению енолят-анионов 1,3-дикарбонильных соединений (схемы 51, 52). Дальнейшие превращения продукта присоединения зависят от структуры исходной сульфониевой соли. Атом кислорода карбонильной группы атакует С-1, если это положение свободно, но при наличии в нем заместителя атака направляется на С-3. Продукты циклизации в результате прототропной перегруппировки превращаются в фураны [123].

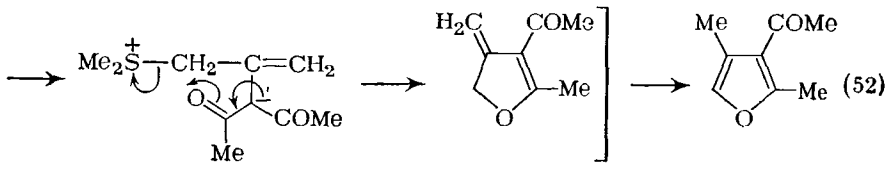




(51)

Br⁻



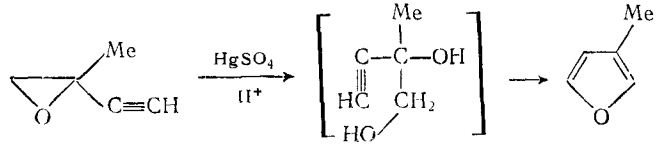


(52)

При обработке основаниями *транс*-ениполы циклизуются в фураны, вероятно, через *цис*-соединения [124]; эта же реакция может быть проведена при действии кислого водного раствора сульфата ртути(II) [125].

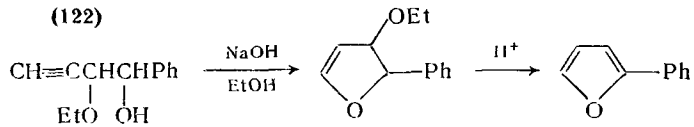
2-Алкил-2-этинилоксираны, например (**122**), при обработке кислым водным раствором сульфата ртути(II) превращаются в 3-алкилфураны. Реакция проходит, вероятно, через стадию гликоля, причем нуклеофильная атака направлена на терминальный углеродный атом [126] (схема 53). Аналогично, ацетиленовые гликоли или их производные, например (**123**), при действии оснований дают дигидрофураны, которые могут быть легко превращены в фураны (схема 54) [127].

4-Этинилкетоны при обработке кислотой или основанием циклизуются в фураны через свои енольные таутомерные формы.



(с. в.) (53)

(122)

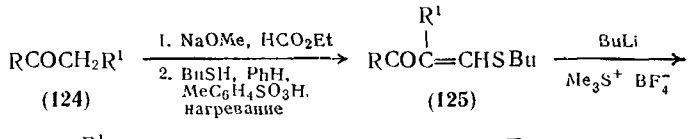


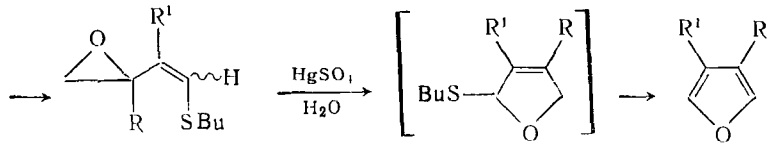
(в. в.) (54)

(123)

18.4.14.6. Синтез фуранов из илидов

Формилированием кетонов (**124**) в α-положение получают гидроксиметиленовые производные, которые легко превращаются в соответствующие сульфиды (**125**). Эти соединения, взаимодействуя с диметилсульфонийметилидом, дают оксираны (**126**), которые могут быть превращены в дигидрофураны (**127**) и далее в 3,4-дизамещенные фураны (**128**) (схема 55). Этот метод был использован для синтеза терпеноидных фуранов — периллена и дендроласина [128]. Аналогичное превращение происходит при действии диметилсульфонийметилида на простые эфиры енолов 1,3-дикарбонильных соединений [129].





(55)

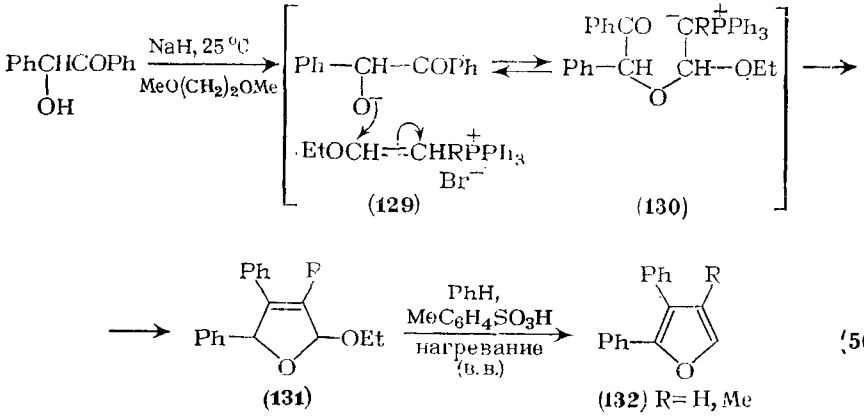
(126) (127) (128)

(н. в. — с. в.)

Диметилсульфонийацилилиды присоединяются к диметиловому эфиру ацетилендикарбоновой кислоты, образуя эфиры фурандикарбоновой-3,4 кислоты [130]. Сульфонийдиацилметилиды при взаимодействии с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты также дают фураны [131]

Анионы, образующиеся из ацилонов, вступают в реакцию нуклеофильного присоединения к β-этоксивинилфосфониевым солям

(129). Получающиеся при этом илиды (130) в результате внутримолекулярной реакции Виттига превращаются в дигидрофураны (131). Элиминированием этанола из этих дигидрофуранов легко могут быть получены фураны (132) (схема 56) [132]. В случае симметричных ацилоинов рассмотренным методом получают индивидуальные продукты. Несимметричные ацилоины вследствие легкой таутомеризации в основной среде могут давать смесь двух продуктов.



(56)

18.4.14.7. Прочие методы синтеза фуранов

Фураны получаются при каталитическом окислительном дегидрировании алкадиенов-1,3 и алкенов [133].

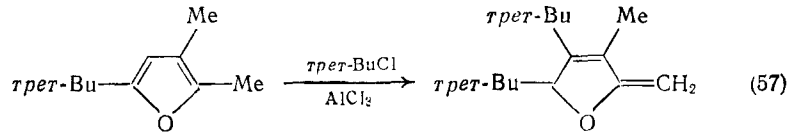
Натриевая соль янтарной кислоты в горячем уксусном ангидриде реагирует с β-дикарбонильными соединениями, образуя фураны [134]. Предполагают, что эта реакция включает альдольную конденсацию янтарного ангидрида и 1,3-дикарбонильного соединения, сопровождающуюся внутримолекулярным присоединением по Михаэлю.

Глицидный альдегид, легко получаемый эпоксидированием акролеина, в присутствии оснований конденсируется с 1,3-дикарбонильными соединениями с образованием фуранов [135].

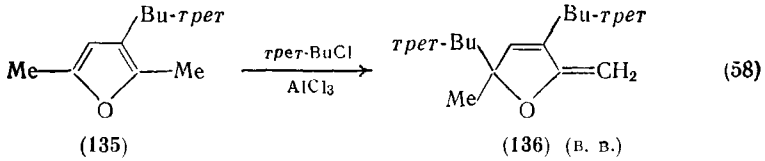
18.4.15. АЛКИЛФУРАНЫ

Алкилфураны легко могут быть получены замыканием цикла (см. разд. 18.4.14), декарбоксилированием алкилфуранкарбоновых кислот, реакциями карбонильных соединений ряда фурана с реагентами Гриньяра, сопровождающимися дальнейшими превращениями, а также алкилированием фуранов (см. разд. 18.4.4.5). Используют также восстановление альдегидов и кетонов ряда фурана по реакции Кижнера — Вольфа. Однако в случае фуранкарбальдегида-2 при этом наряду с 2-метилфураном образуется 2,5-дигидро-

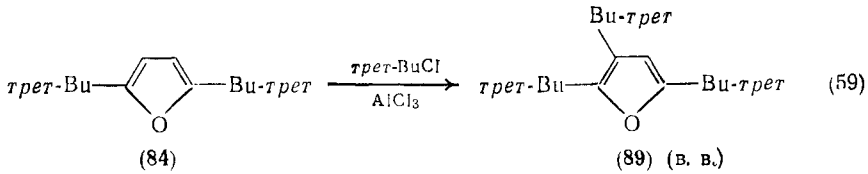
5-метиленфуран [136]. Неароматические продукты образуются также при *трет*-бутилировании некоторых *трет*-бутилфуранов. Например, в случае *трет*-бутилирования 5-*трет*-бутил-2,3-диметилфурана (133) минимальные стерические затруднения наблюдаются при образовании 2,5-дигидрофурана (134) (схема 57). *трет*-Бутилирование 3-*трет*-бутил-2,5-диметилфурана (135) приводит не к 3,4-дизамещенному продукту, а к соединению (136), возникшему при замещении в наименее стерически затрудненное положение 5 (схема 58). Однако *трет*-бутилирование 2,5-ди-*трет*-бутилфурана (84) дает 2,3,5-три-*трет*-бутилфуран (89) (схема 59) [137]. Лучшим способом получения 2,5-диметилфурана (выход 94 %) является перегонка гександиона-2,5 над кислой ионообменной смолой [138]. Алкилфураны важны, в частности, как синтоны для получения 1,4-дикетонов (см. разд. 18.4.9).



(57)

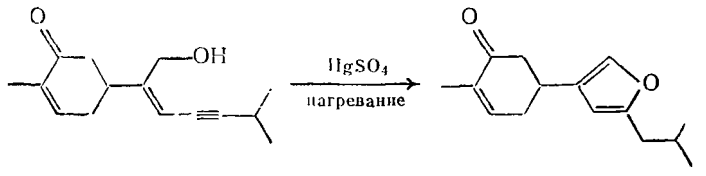


(58)

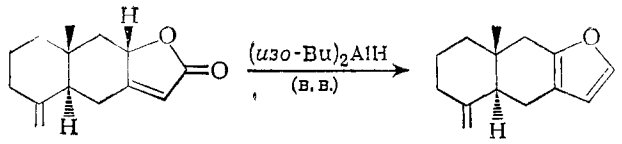


(59)

Фурановый цикл является структурным фрагментом многих терпеноидных соединений; его образование или введение при синтезах таких соединений достигается через стадию ацетиленового соединения, как в случае билабона (137) [139], путем восстановления бутенолидов, как при синтезе актрактилона (138) [140], или при использовании фуриллития, как в случае соединения (139) продукта деградации лимонина фраксинеллона [141] (схемы 60—62).

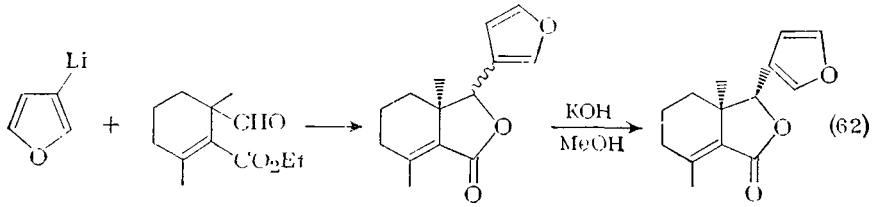


(60)



(61)

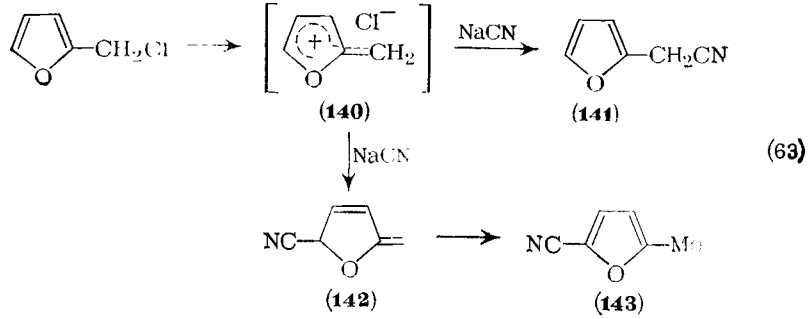
(138)



(62)

(139)

Превращения фуранов, замещенных в боковой цепи, протекают обычным образом, однако реакция 2-хлорметилфурана с нуклеофилами заслуживает отдельного рассмотрения. При использовании водного раствора цианида эта реакция протекает через тесную ионную пару (**140**). Атака цианид-иона может давать «нормальный» продукт (**141**) или «аномальный» продукт (**143**), образующийся при ароматизации интермедиата (**142**), который может быть выделен в определенных условиях. Образование этого интермедиата доказано методами спектроскопии; изучено влияние различных заместителей на соотношение продуктов реакции (схема 63) [142]. 2,5-Бис(хлорметил)фуран также дает смесь нормального продукта и 2,5-дигидро-5-метилен-2-хлорметилфуранкарбонитрила-2 [143].



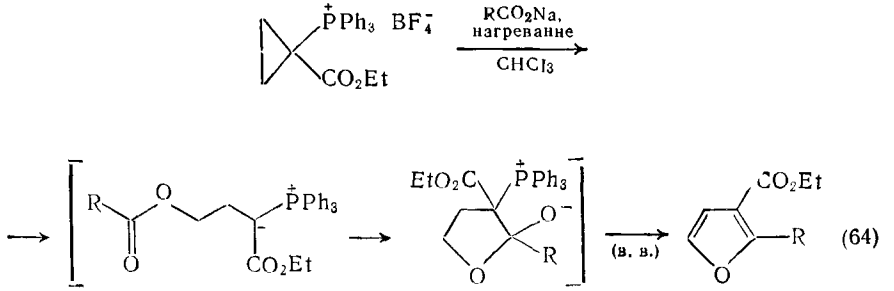
(63)

18.4.16. ГИДРОФУРАНЫ

Гидрофуранам посвящен обзор [144].

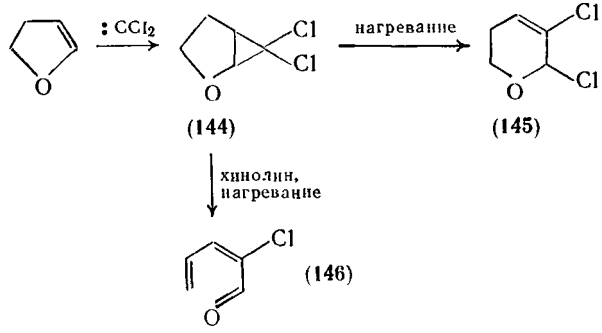
2,3-Дигидрофуран может быть получен при катализируемой основанием изомеризации 2,5-дигидрофурана [145]. Как и следовало ожидать, циклизация производных 4-гидроксимасляного альдегида, внутренним енольным эфиром которого является 2,3-дигидрофуран, приводит к 2,3-дигидрофуранам. Удобным способом

их получения (с примесью 10 % 2,5-изомеров) является реакция Бэмфорда — Стивенса тозилгидразонов легкодоступных тетрагидрофуранонов-3 [146]. Путь, ведущий к эфирам 2,3-дигидрофуранкарбоновой-3 кислоты, включает внутримолекулярное присоединение стабилизированного фосфорана к сложноэфирной группе (схема 64) [147].



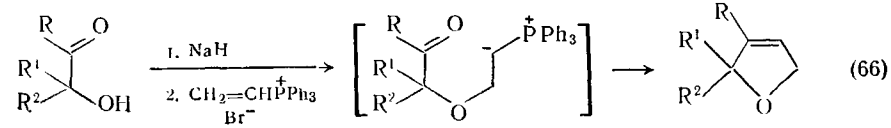
(64)

2,3-Дигидрофураны напоминают по реакционной способности простые эфиры енолов. С дихлоркарбеном образуется аддукт (**144**), который при нагревании превращается в дигидропиран (**145**), но при обработке хинолином дает альдегид (**146**) (схема 65) [148].



(65)

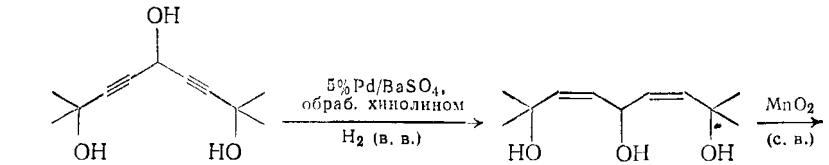
Катализируемая кислотой дегидратация *цис*-бутен-2-диола-1,4 приводит к 2,5-дигидрофурану [149]. Ранее было обсуждено получение 2,5-дигидрофуранов с помощью 2,5-присоединения к фурановому кольцу (см. разд. 18.4.8) и использование этих продуктов в синтезе (см. разд. 18.4.9). Общим методом синтеза 2,5-дигидрофуранов, хотя часто с низкими выходами, является внутримолекулярная реакция Виттига соответствующих илидов (**147**) (схема 66) [150].



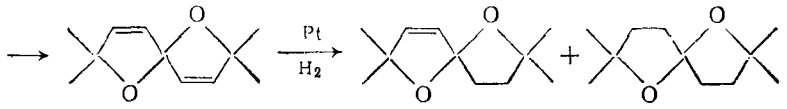
(66)

2,5-Дигидрофуран более устойчив к действию кислот, чем 2,3-изомер; он ведет себя как диенофил в реакциях Дильса — Альдера с такими диенами, как бутадиен и антрацен [149], подвергается винилциклопропанированию при взаимодействии с винилдиазометаном [151].

Концевые группы некоторых каротиноидов содержат фрагменты 2,5-дигидрофурана, однако возможно, что эти соединения являются артефактами [152]. Окислительной циклизацией тригидроксидиена (**148**) осуществлен синтез 2,5-дигидрофуранов (**149**) и (**150**) (схема 67), которые найдены в японском хмеле [153]. Сходные спираны найдены в растениях вида *Santalina* [154]. Необычный амид аминокислоты оксипиннатин (**151**) найден в растениях вида *Staphylea*; при кислотном гидролизе он дает 3-гидроксиметилфуран [155].

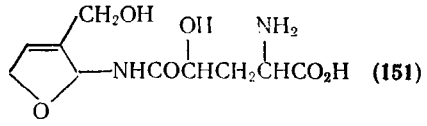


(148)



(67)

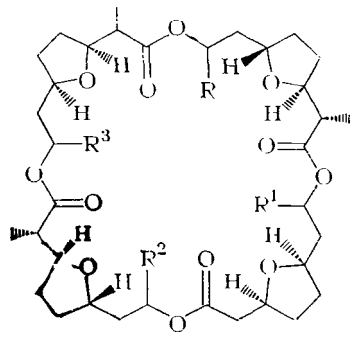
(149) (150)



(151)

Тетрагидрофуран получают в промышленности путем каталитического восстановления фурана и дегидратации бутандиола-1,4 (из бутиндиола-1,4). Обработка 4-галогеналканолов-1 основаниями и обработка алкен-3-олов-1 или алкен-4-олов-1 кислотами также приводят к тетрагидрофуранам [144]. Тетрагидрофуран широко используется как растворитель; будучи относительно инертным простым эфиром, он смешивается как с водой, так и с органическими растворителями.

Виды *Streptomyces* продуцируют семейство макротетролидных антибиотиков, называемых нактинами (**152**), в основе структуры которых лежит 32-членный цикл, включающий 4 тетрагидрофурановых фрагмента. С помощью этих соединений осуществляется транспорт ионов калия через клеточные мембраны, они существенным образом влияют на дыхание и фосфорилирование митохондрий. Осуществлен полный синтез нонактина (**153**) [156].



(**152**)

(**153**) $R=R^1=R^2=R^3=Me$

18.4.17. ГАЛОГЕНФУРАНЫ

Прямое галогенирование фурана (см. разд. 18.4.4.2) протекает с трудом. Для получения галогенфуранов обычно используют декарбоксилирование соответствующих галогенфуранкарбоновых кислот, реакцию хлормеркурфуранов с иодом (см. разд. 18.4.4.7), галогенирование фуранкарбоновых кислот с одновременным декарбоксилированием или частичное дегалогенирование галогенфуранов.

Декарбоксилирование галогенфуранкарбоновых кислот обычно проводят в присутствии меди в хинолине при 150—230 °С, причем продукт реакции часто сразу отгоняется. Нагревание хлормеркурфуранов с иодом и иодидом калия в воде приводит к иодфуранам. Так, 3,4-бис(хлормеркур)-2,5-диметилфуран дает 3,4-дииод-2,5-диметилфуран (выход 41 %), а тетракис(хлормеркур)фуран — тетраиодфуран (выход 67 %) [1]. Кипячение натриевой соли фурандикарбоновой-2,5 кислоты с иодидом калия и иодом в воде приводит к 2,5-дииодфурану. Нагревание натриевой соли 5-бромфуранкарбоновой-2 кислоты в воде с бромом и бромидом калия позволяет получить 2,5-дибромфуран с выходом 78 % [157].

При быстром смешении тетраиодфурана с бромэтаном и магнием и последующем гидролизе в зависимости от соотношения реагентов можно получить 3,4-дииодфуран (выход 48 %) или 2,3,4-триодфуран (выход 85 %). 2,3-Дибромфуран и 3,4-дииодфуран при взаимодействии с 1 экв этиллития и последующем гидролизе дают 3-бромфуран (выход 57 %) и 3-иодфуран (выход 41 %), соответственно [158].

Тетрафторфуран синтезирован взаимодействием тетрагидрофурана с фторидом кобальта(II) при 100—120 °С [159].

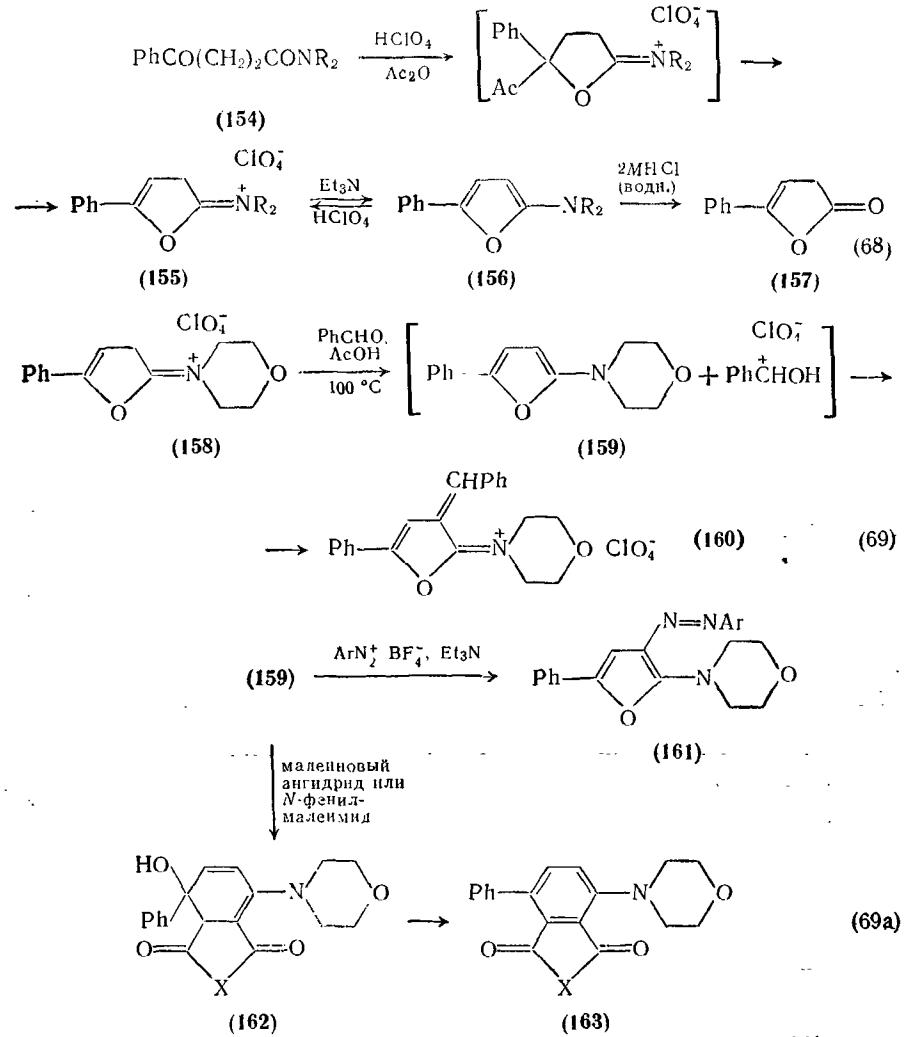
Галогенфураны обычно неустойчивы на свету и на воздухе. 3-Галогенфураны используют для получения других 3-замещенных фуранов через литийпроизводные или путем нуклеофильного

замещения. Например, 3-иодфуран может быть превращен в 3-метоксифуран (выход 65 %) действием метоксида натрия и оксида меди(II) в метаноле, в 3-цианофуран (выход 48 %) — действием цианида меди(I) в хинолине или в фуранкарбальдегид-3 через литиевое соединение [33]. Атомы галогена в 2-галогенфуранах, замещенных в положении 5 электроноакцепторными группами, легко замещаются при действии нуклеофилов.

18.4.18. АМИНОФУРАНЫ

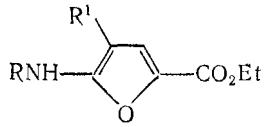
Известно небольшое число простых аминофуранов, и поэтому спектроскопические данные о положении имин-аминного таутомерного равновесия для таких соединений отсутствуют. Однако по химическому поведению они никоим образом не напоминают ароматические амины. Большая часть классических методов синтеза оказалась непригодна для получения 2-аминофурана [1]. Как этиловый эфир (фурил-2)карбаминовой кислоты, так и 2-(ацетиламино)фуран теряют аммиак при кислотном или щелочном гидролизе. Первое из этих соединений было получено из этилового эфира 5-нитрофуранкарбоновой-2 кислоты или при действии метилмагнийиодида на (фурил-2)изоцианат, получаемый реакцией Курциуса из азида фуранкарбоновой-2 кислоты. Однако 2-аминофуран был получен гидразинолизом N-(фурил-2)фталимида, синтезированного с выходом 30 % из фталимида и 2,5-дигидро-2,5-диметоксифурана. 2-Аминофуран не был выделен, но его присутствие было установлено с помощью хроматомасс-спектрометрии и спектроскопии ПМР. Судя по спектру ЯМР, имино-таутомер отсутствует [160].

2-Диалкиламинофураны (**156**) [161] получены из третичных амидов β-ароилпропионовых кислот (**154**), которые при обработке уксусным ангидридом и хлорной кислотой превращаются в соли 2,3-дигидрофурилидениммония (**155**); депротонирование последних приводит к стабильным диалкиламинофуранам (**156**) (схема 68). Эти соединения по химическим свойствам напоминают енамины. Протонирование идет по атому углерода и приводит к соли (**155**). Рассматриваемые производные фурана устойчивы к действию оснований в водной среде, но разбавленные кислоты вызывают их гидролиз с образованием бутенолида (**157**). При действии электрофилов они не дают четко охарактеризованных продуктов, однако при конденсации соли (**158**) с бензальдегидом образуется соль (**160**). Предполагают, что эта реакция начинается с переноса протона от соли к бензальдегиду. Образовавшееся свободное основание (**159**) затем подвергается электрофильной атаке катиона PhC+HOH, дегидратация полученного при этом продукта приводит к (**160**) (схема 69). Производное фурана (**159**) дает с солями диазония продукты азосочетания (**161**). В отличие от простых енаминов соединение (**159**) не проявляет свойств диполярофила, но вступает в реакции Дильса — Альдера с малеиновым ангидридом и *N*-фенилмалеимидом. Первоначально образующиеся аддукты перегруппировываются в диенолы (**162**), которые легко дегидратируются с образованием ароматических соединений (**163**) (схема 69а).



2-Аминофураны, замещенные электроноакцепторными группами, стабильны и существуют в аминоформе, но их реакции не характерны для ароматических аминов. Соединение (**164**) можно нитровать и бромировать. Полученное из него нитросоединение (**165**) при кислотном гидролизе дает амин (**166**), а при восстановлении — соединение (**167**). Соединение (**167**) после диазотирования дает продукт азосочетания с нафтолом-2, но неспособно к иным

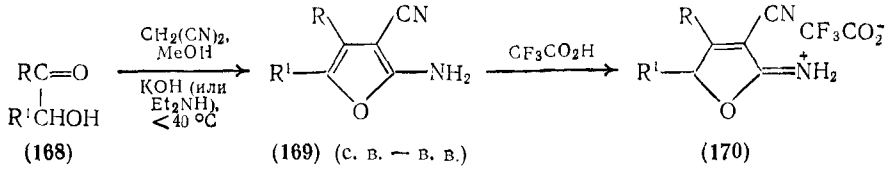
реакциям, характерным для диазониевых солей [1]. 5-Нитрофуранкарбальдегид-2 и некоторые продукты его конденсации при каталитическом гидрировании превращаются в 5-аминосоединения [162].



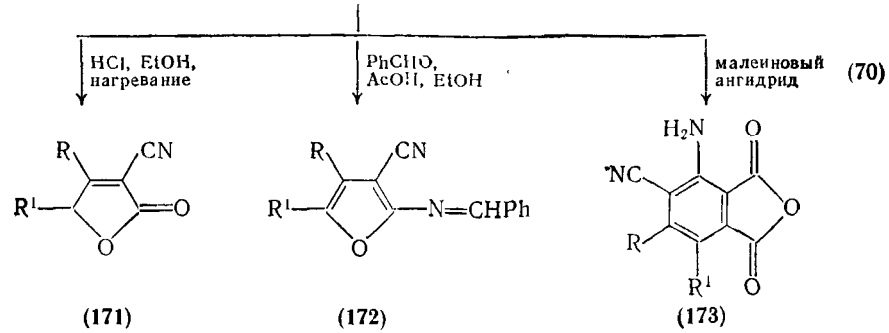
(164) R = Ac, R^1 = H
(165) R = Ac, R^1 = NO_2
(166) R = H, R^1 = NO_2
(167) R = Ac, R^1 = NH_2

Получен стабильный фторборат 2-фурандиазония, который дает некоторые реакции, характерные для его ароматических аналогов [163].

Катализируемой основанием конденсацией ацилоинов (168) с малонодинитрилом получены 2-амино-3-цианофураны (169) [164] (схема 70). Однако аминофуран (174) в этих условиях спонтанно димеризуется по Дильсу — Альдеру с образованием соединения (175) [165] (схема 71). Аминофураны (169) подобно енаминам дают при протонировании (170) [166]. При кислотном гидролизе они превращаются в бутенолиды (171), конденсируются с бензальдегидом с образованием оснований Шиффа (172). С малеиновым ангидридом они вступают в реакцию Дильса — Альдера, но первоначально образующиеся аддукты теряют воду и превращаются в замещенные фталевые ангидриды (173) (схема 70).



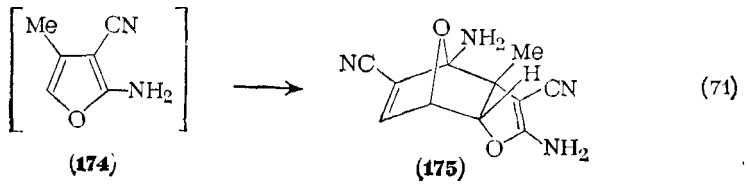
(168) (169) (с. в. — в. в.) (170)



(171) (172) (173)

R = R^1 = Me, Ph; R, R^1 = —$(CH_2)_4$—

(70)



(174) (175)

(71)

Известны два *C*-алкил-3-аминофурана; оба они очень легко осмоляются на воздухе [1], при действии горячих кислот или щелочей происходит выделение аммиака. При действии оснований получены продукты, характерные для расщепления 2,5-диметил-2*H*-фуранона-3 (см. разд. 18.4.20). Упомянутые аминофураны реагируют с азотистой кислотой; образующиеся при этом продукты сочетаются с нафтолом-2, однако не дают других реакций, характерных для солей диазония. Предполагают, что они существуют в иминоформе, но это не подтверждено методами спектроскопии.

18.4.19. НИТРОФУРАНЫ

Нитрование фуранов было рассмотрено ранее (см. разд. 18.4.4.3). При нитровании часто наблюдается замещение карбоксильных групп. Например, при нитровании 5-бромфуранкарбоновой-2 кислоты получается 5-бром-2-нитрофуран, который легко может быть превращен в 5-иод-2-нитрофуран и затем в 2,5-динитрофуран [167].

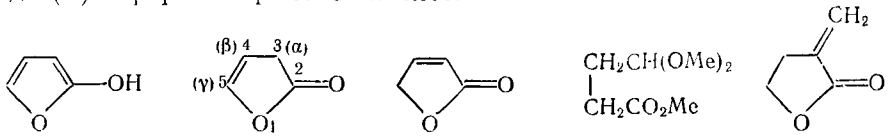
В отличие от алкилфуранов, нитрофураны обычно устойчивы к действию кислот, но осмоляются в водном растворе щелочи. Так, 5-нитрофуранкарбальдегид-2 можно превратить в нитрокислоту действием царской водки. Атомы галогена в 2-галоген-5-нитрофуранах легко замещаются при действии нуклеофилов [168]. Нитрогруппа в таких соединениях, как 5-нитрофуранкарбальдегид-2 и 2,5-динитрофуран, также может быть замещена на нуклеофилы [169].

Некоторые нитрофураны проявляют антимикробные свойства и используются как химиотерапевтические средства [162, 170].

18.4.20. ГИДРОКСИФУРАНЫ

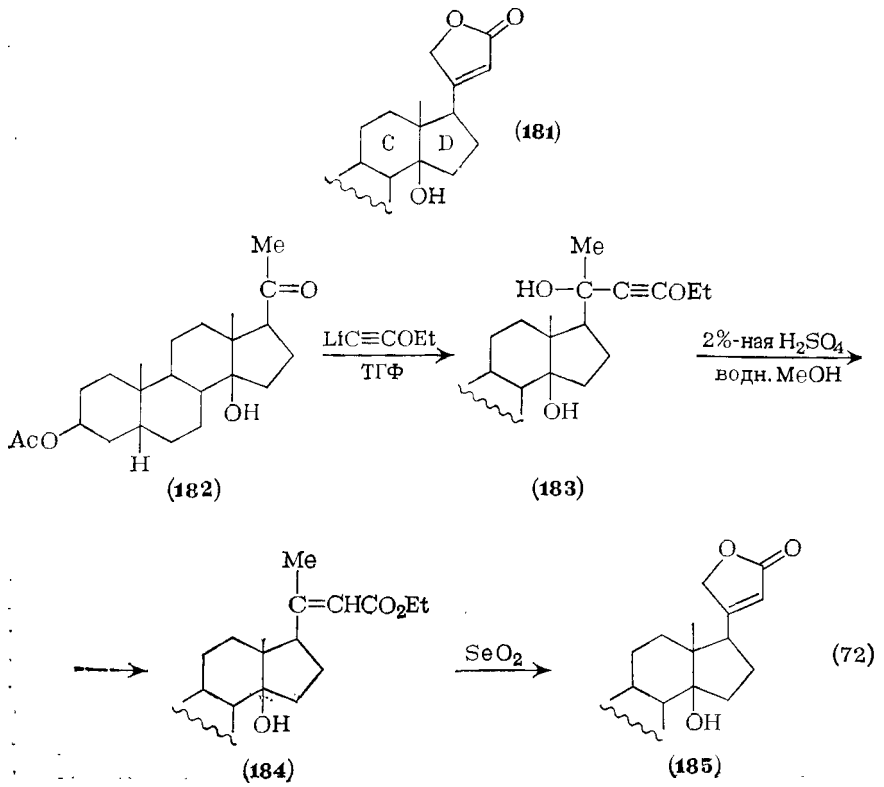
2-Гидроксифуран (176) формально является енольной формой 3*H*-фуранона-2 ($\Delta^{\beta,\gamma}$-бутенолида) (177), однако его поведение, как и поведение 5*H*-фуранона-2 ($\Delta^{\alpha,\beta}$-бутенолида) (178), мало напоминает енолы. Имеется фундаментальный обзор по химии бутенолидов [171]. Хорошо известны 2-метоксифуран- и 2-ацетоксифуран. Они получаются с выходами 11 % и 81 %, соответственно, при нагревании с нафталин-2-сульфокислотой при высокой температуре подходящим образом 2,5-дизамещенных 2,5-дигидрофуранов [50]. 2-Алкоксифураны получают также взаимодействием эфиров 5-бромфуранкарбоновой-2 кислоты с алкоксидами натрия и последующими гидролизом и декарбоксилированием [172]. 2-Алкоксифураны нестабильны и полимеризуются в атмосфере азота при 0 °C. Как 2-алкокси-, так и 2-ацетоксифураны вступают в нормальную реакцию Дильса — Альдера. Обработка кислотой 2-алкокси- и 2-ацетоксифуранов приводит к производным 2-формилпропионовой кислоты; так, 2-метоксифуран под действием хлороводорода в сухом метаноле превращается в эфир (179). 2-Ацетоксифуран в результате реакции с галогенами или тетраацетатом свинца дает 5-гало-

ген- или 5-ацетокси-5*H*-фураноны-2, которые легко гидролизуются до (*Z*)-3-формилакриловой кислоты.



(176) (177) (178) (179) (180)

Благодаря сопряжению 5*H*-фураноны-2 являются стабильными изомерами бутенолидов. Они могут быть получены действием оснований на 3*H*-фураноны-2. 5*H*-Фураноны-2 широко распространены в природе и, в частности, являются структурными фрагментами сесквитерпенов [173] и производных пульвиновой кислоты, выделенной из лишайников [174]. 4-Гидрокси-5*H*-фураноны-2 известны как тетроновые кислоты; к этой группе принадлежит и аскорбиновая кислота. Фрагмент α-метилен-γ-бутиролактона (**180**) входит в состав ряда биологически активных терпенов. Методы синтеза этих соединений рассмотрены в обзоре [175]. Важным классом природных 5*H*-фуранонов-2 являются кардиоактивные стероидные лактоны, карденолиды, молекулы которых содержат фрагмент (**181**).

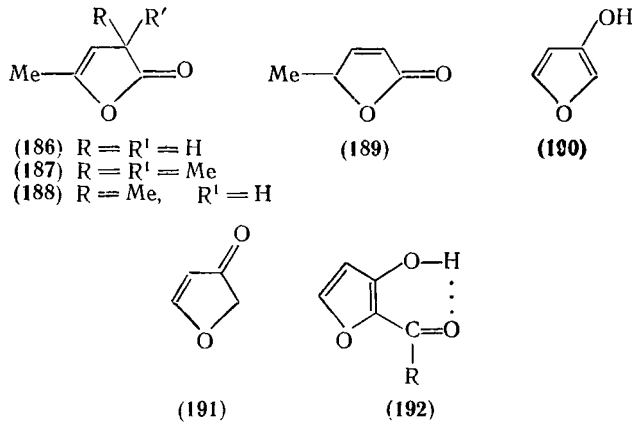


(181) (182) (183) (184) (185) (72)

С изучением этих соединений связано развитие многих путей синтеза 5*H*-фуранонов-2 [176]. Кетон (**182**) при реакции с этоксиацетиленидом лития дает карбинол (**183**), который в результате катализируемой кислотой перегруппировки превращается в α,β-ненасыщенный сложный эфир (**184**). Аллильное окисление (**184**) в мягких условиях действием диоксида селена приводит затем к ацетату дигитоксигенина (**185**) (схема 72). Циангидрины 3-гидроксиальдегидов или кетонов при кислотном гидролизе дают гидроксилактоны, которые легко дегидратируются. Частичное гидрирование γ-гидрокси-α,β-ацетиленовых кислот приводит к 5*H*-фуранонам-2.

3*H*-Фураноны-2 могут быть получены из енолизующихся γ-кетокислот, например левулиновой, при медленной перегонке или при обработке уксусным ангидридом. Кипячение β,γ-дибромкислот с водой или водным раствором карбоната натрия приводит через стадии сольволиза и дегидробромирования к 3*H*-фуранонам-2. Обработка 2-литийфуранов триэтоксибораном и гидролиз образующихся диалкоксифурилборанов также дает 3*H*-фураноны-2 [177].

В отличие от тиофеновых аналогов, енольные свойства бутенолидов проявляются слабо, хотя при определении активного водорода по Церевитинову α-ангелика-лактон (**186**) выделяет ~0,3 экв метана. Не удается провести *O*-алкилирование бутенолидов; так, обработка α-ангелика-лактона (**186**) метилиодидом в условиях фазового переноса дает с низкими выходами продукты *C*-алкилирования (**187**) и (**188**), а также β-ангелика-лактон (**189**) [178]. Другие аспекты химии бутенолидов рассмотрены в обзоре [171].

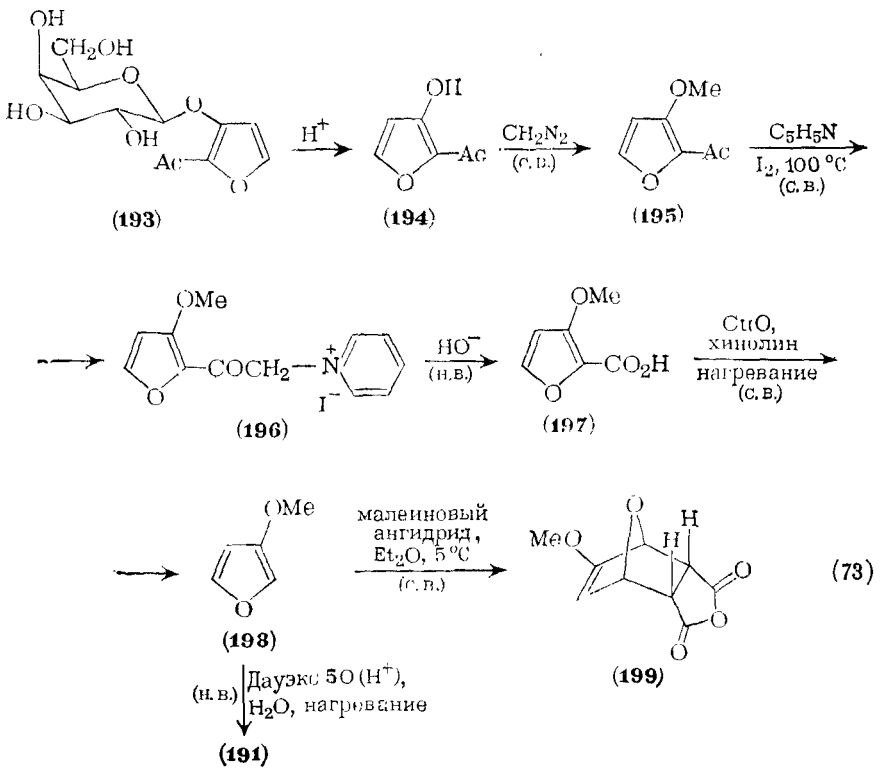


(**186**) R = R¹ = H
(**187**) R = R¹ = Me
(**188**) R = Me, R¹ = H

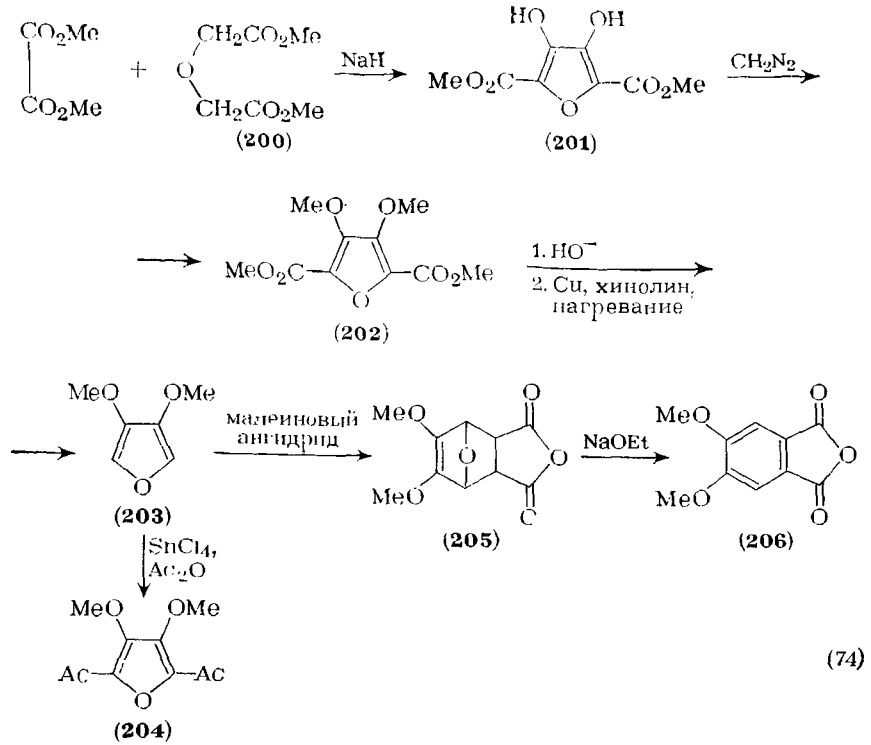
(189) (190) (191) (192)

3-Гидроксифуран (**190**) формально является енольной формой 2*H*-фуранона-3 (**191**). Соединения (**192**) с карбонильной группой в положении 2 ведут себя как истинные 3-гидроксифураны, однако при отсутствии такого заместителя подобные соединения имеют свойства винилогов лактонов. Изомальтол (2-ацетил-3-гидроксифуран) (**194**) образуется при гидролизе его β-*D*-галактопиранозида (**193**), который получают обработкой лактозы солями вторичных

аминов (схема 73). Изомальтол (**194**) — енол с выраженными кислыми свойствами (pK_a 5,7), дающий глубокое красное окрашивание при взаимодействии с хлоридом железа(III). При обработке его диазометаном образуется метиловый эфир (**195**), из которого можно получить 3-метоксифуран (**198**) путем обработки основанием пиридиниевой соли (**196**) и последующего декарбоксилирования кислоты (**197**). 3-Метоксифуран дает с малеиновым ангидридом аддукт (**199**), а при гидролизе в мягких условиях — 2*H*-фуранон-3 (**191**) [2]. 3-Метоксифуран получают также из 3-иодфурана (см. разд. 18.4.17). Взаимодействие диметилового эфира щавелевой кислоты с эфиром дигликолевой кислоты (**200**) дает замещенный 3,4-дигидроксифуран (**201**) (схема 74) [179]. Это соединение легко *O*-алкилируется, и полученный метиловый эфир (**202**) после гидролиза и декарбоксилирования превращается в 3,4-диметоксифуран (**203**), ацетилирование которого по Фриделю — Крафтсу действием уксусного ангидрида и хлорида олова(IV) дает соединение (**204**) [1]. С такими диенофилами, как малеиновый ангидрид и бензохинон, 3,4-диметоксифуран (**203**) вступает в реакцию Дильса — Альдера с выделением тепла. Аддукт (**205**) при действии основания превращается в замещенный фталевый ангидрид (**206**) [2].

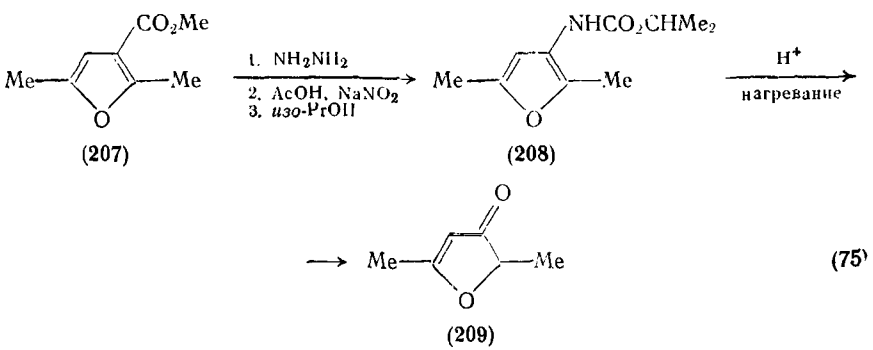


(73)



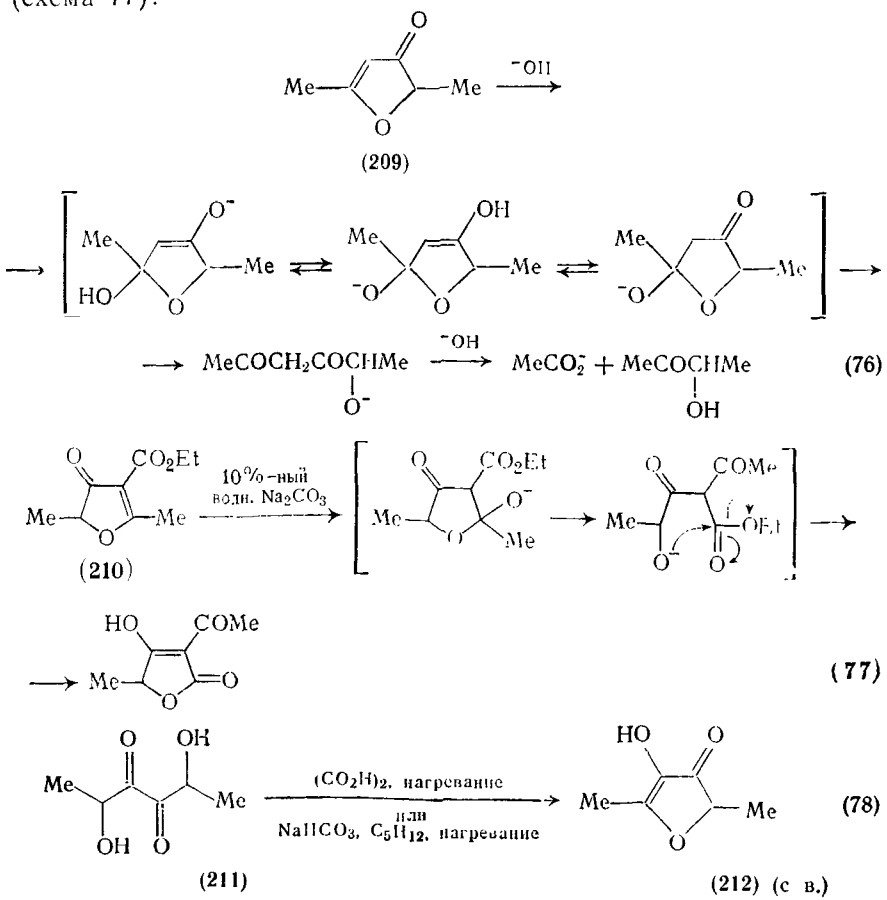
(74)

Сложный эфир (**207**) по реакции Курциуса был превращен в уретан (**208**), кислотным гидролизом которого был получен 2,5-диметил-2*H*-фуранон-3 (**209**) (схема 75). Этот путь был использован для синтеза мускарина и его стереоизомеров [180]. Ацилирование этоксимагниевых производных 1,3-дикарбонильных соединений действием хлорангидридов α-хлоркарбоновых кислот приводит к 4-карбонилзамещенным 2*H*-фуранонам-3 [181].



(75)

Поскольку 2*H*-фураноны-3 являются винилогами лактонов, они не дают таких производных кетонов, как семикарбазоны. Спектральные данные показывают, что они существуют исключительно в кетоформе. При взаимодействии с ацетатом натрия и уксусным ангидридом 2*H*-фураноны-3 можно превратить в 3-ацетоксифураны, но при действии метилиодида и сильного основания они подвергаются *C*-алкилированию. Как правило, они устойчивы к действию кислот; при этом происходит лишь протонирование. Однако 4-алкокси-2*H*-фураноны-3 легко превращаются в тетроновые кислоты при обработке в мягких условиях кислотой или основанием и даже просто водой. При действии водного раствора основания 2*H*-фураноны-3 подвергаются деградации; основание атакует молекулу фуранона как в реакции Михаэля. В частности, 2,5-диметил-2*H*-фуранон-3 (**209**) в результате этой деградации дает ацетат-ион и ацетон (схема 76), а соединения со сложноэфирной группой в положении 4, как в (**210**), превращаются в тетроновые кислоты (схема 77).



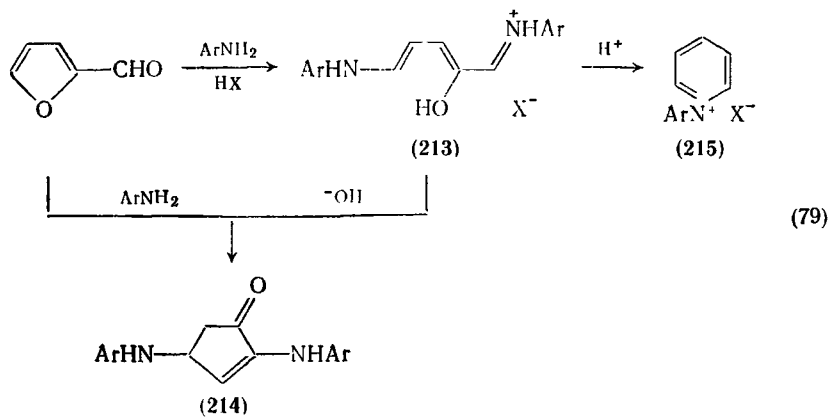
Известно очень небольшое число природных 2*H*-фуранонов-3 [173]. Фуранеол (**212**), присутствующий в землянике и ананасе, получен при обработке кислотой или основанием дигидроксидикетона (**211**) (схема 78) [182].

Таутомерия гидроксифуранов рассмотрена в обзоре [183].

18.4.21. АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ РЯДА ФУРАНА

Фуранкарбальдегид-2 (фурфурол) используется в производстве растительного масла, нефти, пластмасс и резины, а также в качестве исходного вещества в синтезах фурановых соединений. В частности, его способность экстрагировать ненасыщенные углеводороды из углеводородных смесей имеет важное значение для очистки нефти и растительных масел. Вследствие промышленного значения и легкой доступности фурфурола химия его подробно изучена.

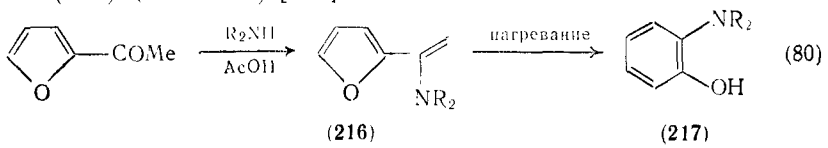
Электрофильное замещение фурфурола идет легче, чем для бензальдегида, и в отсутствие хлорида алюминия электрофил вступает в положение 5. В большинстве реакций конденсации фурфурол ведет себя как ароматический альдегид. Водные растворы кислот, как правило, вызывают полимеризацию фурфурола, а многие окислители — расщепление цикла [1]. Аутоокисление приводит к смолообразным продуктам [184]. При действии первичных ариламинов в кислой среде происходит раскрытие кольца и образуется соль (**213**), которая под влиянием кислоты циклизуется в пиридиниевую соль (**215**), а при действии основания — в замещенный циклопентенон (**214**) (схема 79). Циклопентеноны могут быть получены непосредственно при взаимодействии фуранкарбальдегидов-2 с ариламинами в отсутствие кислоты [185].



Известны все 9 возможных фурановых моно-, ди-, три- и тетраальдегидов. Их можно получить восстановлением соответствующих цианофуранов [186], восстановлением и последующим окислением соответствующих сложных эфиров [187], а также литированием галогенфуранов и последующей обработкой литиевых производных

N, *N*-диметилформамидом [188]. Фурандикарбальдегид-2,5 удобно получать из сахарозы [189]. Формилирование алкилфуранов по Вильсмайеру — Хааку также является удобным путем синтеза фурановых альдегидов.

(Фурил-2)кетоны могут быть получены ацилированием фуранов по Фриделю — Крафтсу (см. разд. 18.4.4.6) или из производных фуранкарбоновой-2 кислоты, например нитрилов, амидов и хлорангидридов, с помощью стандартных превращений. Последние из упомянутых методов применимы и для синтеза (фурил-3)кетонов. Реакции простых фурилкетонов сходны с реакциями соответствующих альдегидов. При высокой температуре в 2-алкил-3-ацетилфуранах происходит взаимный обмен ацетильной метильной группы и 2-алкильного заместителя; полагают, что эта реакция протекает по радикальному механизму [190]. 2-Ацетилфуран образует енамины (**216**), которые при нагревании превращаются в *о*-диалкиламинофенолы (**217**) (схема 80) [191].

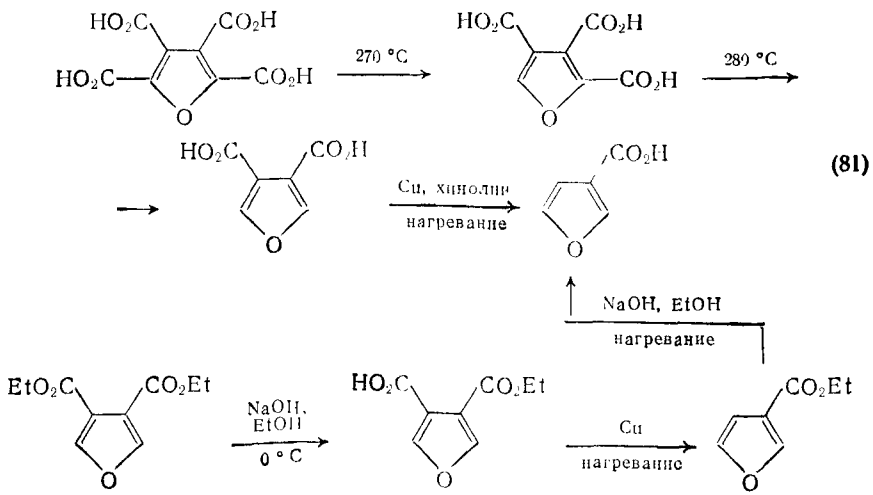


(80)

(216) (217)

18.4.22. ФУРАНКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Фуранкарбоновые кислоты обычно получают замыканием цикла с использованием методов Фейста — Бенари или Пааля — Кнорра. Может быть использована и реакция литийфуранов с диоксидом углерода. Фуранкарбоновая-2 кислота (pK_a 3,6) — кислота, значительно более сильная, чем ее 3-изомер (pK_a 4,5), что обусловлено индуктивным эффектом атома кислорода. Аналогично,



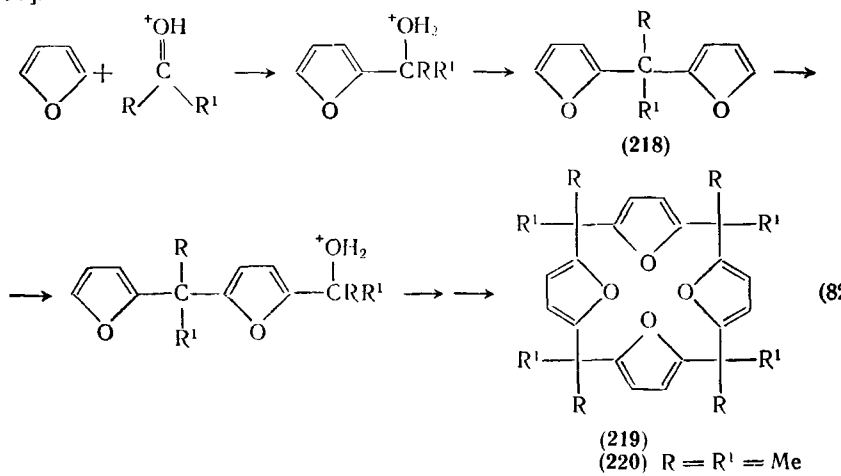
(81)

2-карбоновые кислоты значительно легче декарбоксилируются, чем 3-карбоновые кислоты, ярким примером чего является последовательное декарбоксилирование при получении фуранкарбоновой-3 кислоты из тетракарбоновой кислоты [192]. Более удобен синтез этого соединения из доступного диэтилового эфира фурандикарбоновой-3,4 кислоты (схема 81) [193].

18.4.23. СИСТЕМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ БОЛЕЕ ОДНОГО ФУРАНОВОГО ЯДРА

2-Галогенфураны дают по реакции Ульмана симметричные 2,2′-бифурилы; несимметричные соединения получают замыканием второго кольца по Фейсту — Бенари [194]. Под действием хлорида меди(II) литийфураны образуют 2,2′-бифурилы (см. разд. 18.4.13). 3,3′-Бифурил получен взаимодействием тетрагидрофуранона-3 с 3-литийфураном и последующим дегидрированием [195].

В кислой среде фуран реагирует с альдегидами и кетонами, образуя дифурилметаны и высшие гомологи. В случае альдегидов главным продуктом обычно является дифурилметан (**218**) [196], но в случае кетонов происходит тетрамеризация с образованием кватеренов (**219**) [197] (схема 82). При конденсации фурана с ацетоном в кватерен (**220**) в присутствии солей металлов наблюдается заметный «матричный эффект». При использовании перхлората лития как матричного агента выход (**220**) повышается до 40—45 % [198]. Получен ряд краун-эфиров, включающих фурановые циклы [199].



(218)

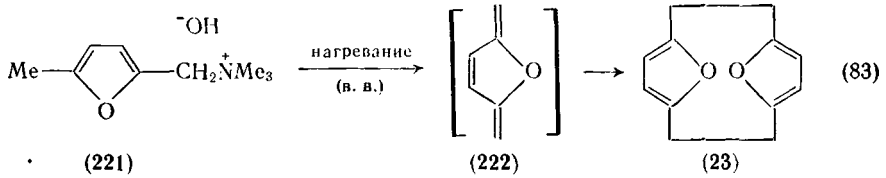
(82)

(219)
(220) R = R¹ = Me

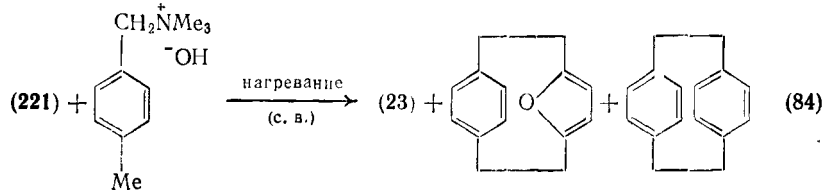
Фуриловая кислота, о выделении которой из продуктов реакции 2,2′-фурила с основанием сообщалось ранее, нестабильна в условиях этой реакции [200].

Нестабильное промежуточное соединение (**222**), возникающее при 1,6-элиминировании по Гофману четвертичной аммониевой соли

(221), димеризуется, образуя с высоким выходом 2,5-[2,2]-фурanофан (23) [201]. Если реакция проводится в присутствии гидроксида *n*-метилбензилтриметиламмония (223), наряду с (23) и (225) образуется смешанный циклофан (224) (схемы 83, 84) [71]. Эта «перекрестная» реакция использовалась для получения различных смешанных фуранофанов; конформационные эффекты и свойства этих соединений, определяющиеся пространственной сближенностью π-электронных систем, хорошо изучены [202].



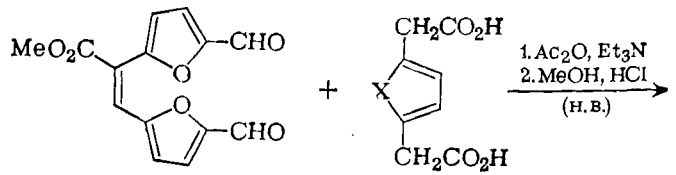
(221) (222) (23)

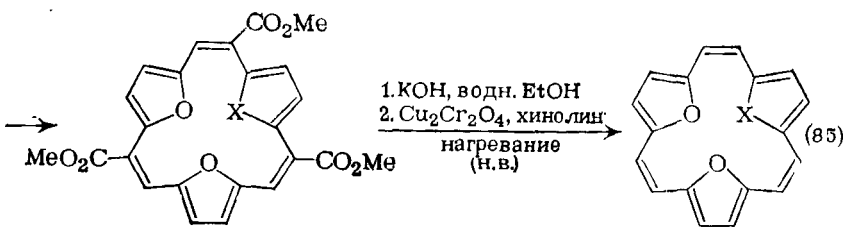


(223) (224) (225)

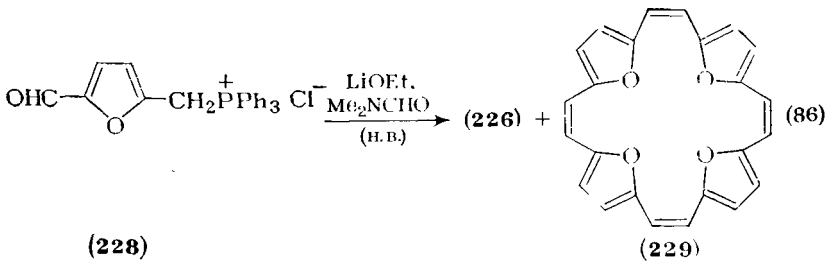
1 : 2 : 1

Изучен ряд сопряженных циклических систем, включающих фурановые кольца. Диатропные аналоги [18]аннулена (226) и (227) получены методом, основанным на реакции Перкина [203]. Конденсация четырех молекул фосфониевой соли (228) по реакции Виттига также приводит к (226) и высшим винилогам, например к (229) (схемы 85, 86) [204]. Синтезированы аналоги порфина, включающие фурановые циклы [205].

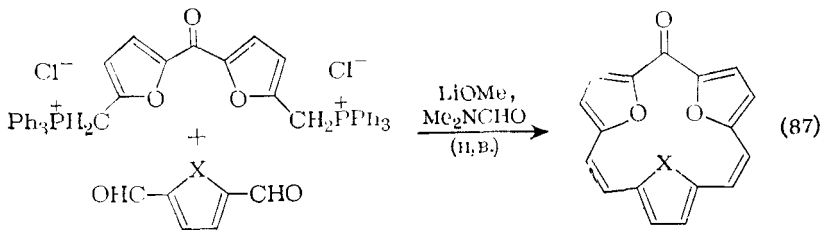




(226) X=O, (227) X=S



(228) (229)

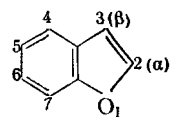


(230) X=O
(231) X=NH

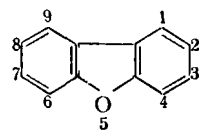
Синтезирован также ряд аннуленонов, включающих фурановый цикл [206]. Например, паратропные [17]аннуленоны (230) и (231) получены с помощью реакции Виттига (схема 87); синтезированы и высшие члены этого ряда.

18.4.24. БЕНЗО[*b*]ФУРАН И ДИБЕНЗОФУРАН

Химия бензо[*b*]фурана (232), обычно называемого просто бензофураном, подробно рассмотрена в обзоре [207]; сведения о дибензофуране (233) довольно скудны [208].



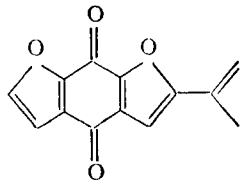
(232)



(233)

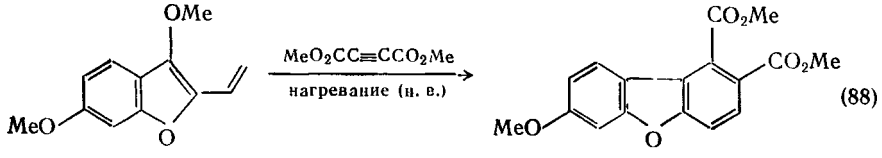
Для получения бензофуранов чаще всего используют внутримолекулярную циклизацию замещенных бензолов. Менее обычным путем синтеза этой системы является аннелирование производных фурана. Образование бензофуранов при реакции *o*-галогенфенолов с ацетиленидом меди(I) является примером синтеза, в котором межмолекулярное сочетание предшествует внутримолекулярной циклизации [209]. Этот метод применен в синтезе природного бензофурана эгонола [210]. В модифицированном методе используют

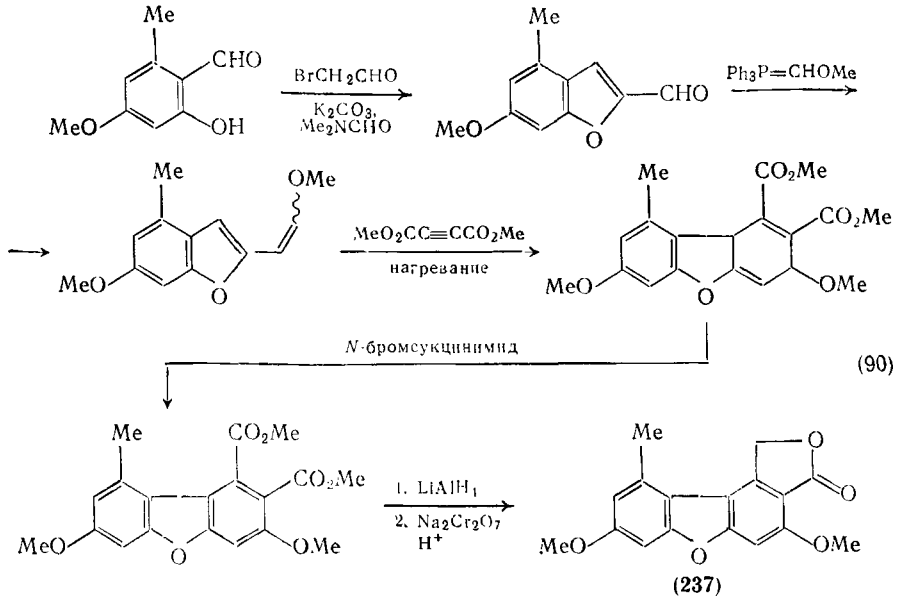
2-(2-хлорпропенил)фенолы, получаемые перегруппировкой Кляйзена. Катализируемая кислотой циклизация и последующее дегидрохлорирование приводят к бензофуранам [211]. Внутримолекулярная альдольная конденсация феноксид-ионов, полученных из моно-*О*-изопропенилрезорцина и -флороглюцина приводит к бензофуранам [212]. Этот метод использован в изящном синтезе циперахинона (**234**).



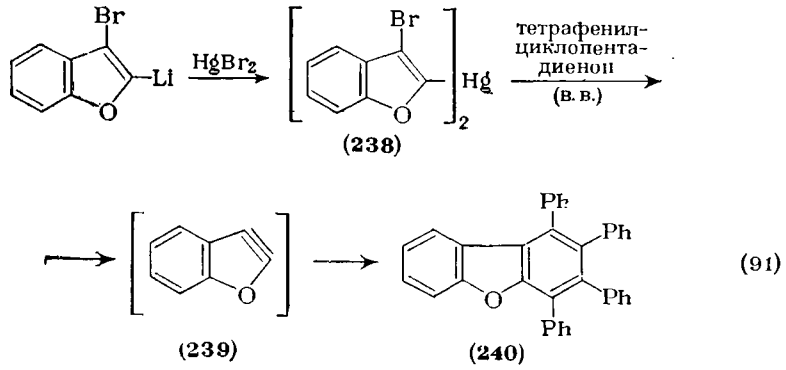
(**234**)

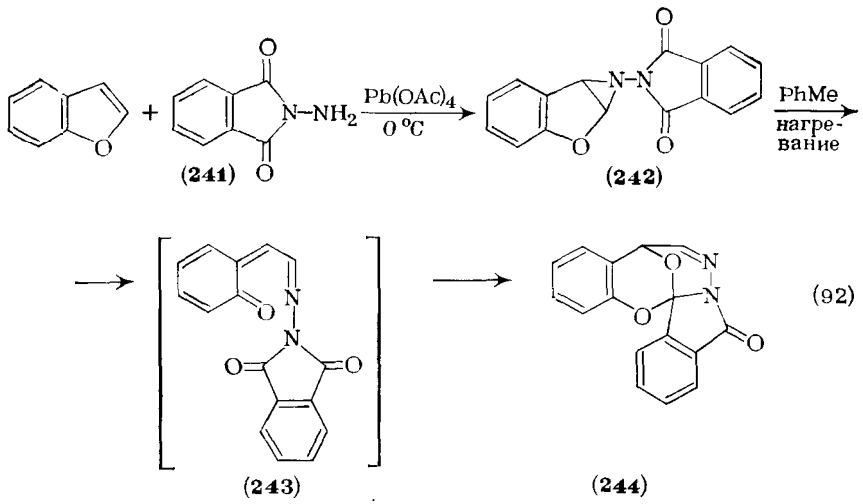
Дибензофураны обычно получают дегидратацией 2,2′-дигидроксибифенилов [213, 214], разложением соответствующих бисдиазониевых солей, циклизацией *о*-аминодифениловых эфиров с помощью диазотирования, а также при дальнейших превращениях бензофуранов. Полихлордибензофураны исключительно токсичны. С целью идентификации и изучения соотношения между строением и токсичностью было разработано их получение путем диазотирования хлор-*о*-феноксианилинов и фотоциклизации хлордифениловых простых эфиров [215]. Систематически изучено получение замещенных дибензофуранов фотоциклизацией дифениловых эфиров [216]. 2-Винилбензофураны вступают с диенофилами в реакцию $[{}_{\pi}4_s + {}_{\pi}2_s]$-присоединения, которая является удобным путем синтеза дибензофуранов (схема 88) и 3,9b-дигидродибензофуранов (схема 89). Например, аналог (**236**) метаболита лишайника, усниновой кислоты, получен из соединения (**235**). Этот метод был применен также в синтезе диметоксипроизводного (**237**) дибензофурана стрепсилина, выделенного из лишайников (схема 90) [217].





Электрофильное замещение бензофурана протекает в мягких условиях; атака направляется в положение 2. Галогены реагируют по механизму присоединения — отщепления и дают 2- и 3-замещенные бензофураны [218]. Окисляющие агенты вызывают расщепление фуранового кольца с образованием производных салицилового альдегида и салициловой кислоты. Нагревание ртутного соединения (**238**) в присутствии тетрациклона приводит к дибензофурану (**240**), образующемуся через бензофурин (**239**) (схема 91) [219]. Изучена реакция дихлоркарбена с дибензофураном [220]. Фталимидонитрен, генерируемый окислением *N*-аминофталимида (**241**) тетраацетатом свинца при 0 °С в присутствии бензофурана, дает нестабильный аддукт (**242**), который при нагревании изомеризуется в (**244**), вероятно, через хинонметид (**243**) (схема 92) [221].





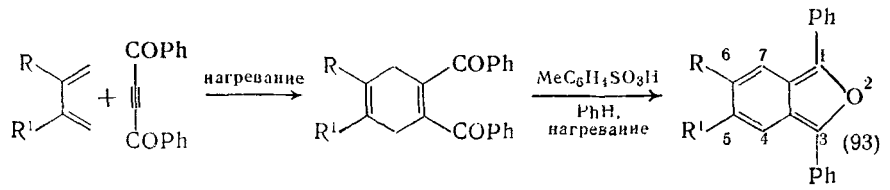
(241) (242) (243) (244) (92)

Восстановление бензофуранов литием в жидком аммиаке приводит к расщеплению фуранового кольца. Когда реакция проводится в присутствии источника протонов (этанол), фурановый цикл восстанавливается [222]. Дибензофуран восстанавливается натрием в жидком аммиаке до 1,4-дигидродибензофурана [223]. При действии щелочных металлов в эфирных растворителях происходит расщепление фуранового кольца с промежуточным образованием анион-радикала. Карбоксилирование интермедиата, образующегося при обработке дибензофурана литием, дает 3,4-бензокумарин [224].

18.4.25. БЕНЗО[*c*]ФУРАН

Бензо[*c*]фуран (изобензофуран) является электронным аналогом нафталина, и можно было бы допустить, что его молекула должна быть стабильна. Можно было также ожидать, что он будет крайне реакционноспособен, так как присоединение диенофилов к диеновой системе фурана приводит к возникновению бензольного кольца. В отличие от незамещенной системы, 1,3-диарилбензо[*c*]фураны стабильны. Они могут быть получены взаимодействием ароматических реагентов Гриньяра с 3-арилфталидами или с 2-формилбензоилхлоридом и последующей дегидратацией [225]. Другой удобный путь к 1,3-дифенилизобензофуранам (**248**) включает дегидратацию 1,2-дибензоилциклогексадиенов-1,4 (**247**), получаемых присоединением бутадиенов (**245**) к дибензоилацетилену (**246**) (схема 93) [226]. При нагревании 2-бромметилбензофенона отщепляется бромоводород и образуется 1-фенилизобензофуран, который можно обнаружить, проводя опыт в присутствии диенофилов [277]. Карбен, генерируемый при разложении метилового эфира о-диазометилбензойной кислоты, вступает во внутримолекулярную

реакцию внедрения карбена в карбонильную группу с образованием 1-метоксиизобензофурана, который можно обнаружить по реакциям с диенофилами или спиртами [228].

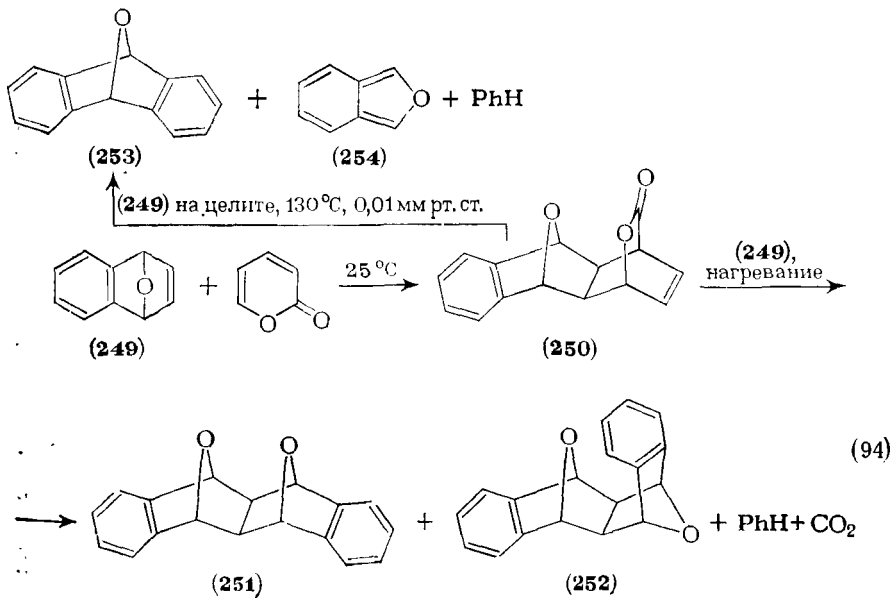


(245) (246) (247) (248) (н. в. — с. в.) (93)

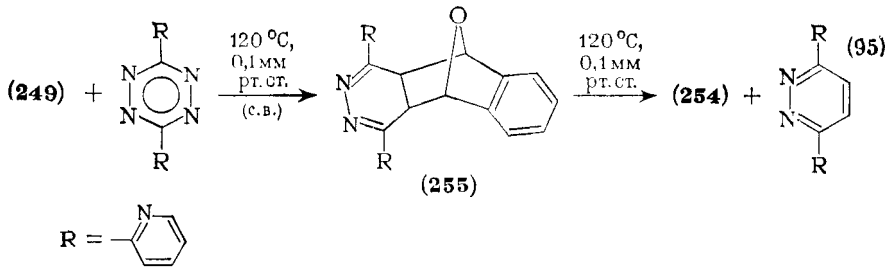
R, R¹ = H, Me, Ph

1,3-Дифенилизобензофуран в реакциях циклоприсоединения ведет себя как диен, например, с циклопропеноном [229], 3-метил-2-фенил-1-азирином [230], кислородом [231] и бензоциклобутадиеном [232].

Нагревание аддукта (**250**), полученного из α-пирона и нафталиноксида (**249**), в присутствии (**249**) приводит наряду с бензолом и диоксидом углерода к аддуктам (**251**) и (**252**) [233]. Эти продукты возникают в результате хелетропного отщепления диоксида углерода от аддукта (**250**) и ретрореакции Дильса — Альдера образовавшегося (**253**), приводящей к изобензофурану (**254**), который связывается диенофилом (**249**). Это подтверждено выделением как (**253**), так и (**254**) [234] (схема 94).



(253) (254) (249) (250) (251) (252) (94)



Аддукт (**255**) при пиролизе в вакууме также превращается в изобензофуран (**254**) (схема 95) [235]. В обоих рассмотренных синтезах незамещенного изобензофурана движущей силой ретрореакции Дильса — Альдера является выброс ароматической частицы. То, что получаемый при этом выигрыш энергии не является безусловно необходимым, было изящно продемонстрировано пиролизом (**249**) в вакууме, который привел к образованию этилена и изобензофурана с очень высоким выходом [236]. Изобензофуран представляет собой низкоплавкое твердое вещество, стабильное в разбавленном растворе в отсутствие кислорода.

ЛИТЕРАТУРА

1. *A. P. Dunlop and F. N. Peters*, 'The Furans', Reinhold, New York, 1953.
2. *P. Bosshard and C. H. Eugster*, Adv. Heterocyclic Chem., 1966, **7**, 377.
3. *T. J. Barton, R. W. Roth, and J. G. Verkade*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 8854.
4. *G. Marino*, Adv. Heterocyclic Chem., 1971, **13**, 235.
5. *M. J. Cook, A. R. Katritzky, and P. Linda*, Adv. Heterocyclic Chem., 1974, **17**, 255.
6. *F. Fringuelli, G. Marino, A. Taticchi, and G. Grandolini*, J. C. S. Perkin II, 1974, 332.
7. 'Physical Methods in Heterocyclic Chemistry', ed. A. R. Katritzky, Academic Press, New York, 1963—1974 [Физические методы в химии гетероциклических соединений. Пер. с англ. М.-Л. «Химия», 1966].
8. *S. Gronowitz, I. Johnson, and A.-B. Hörnfeldt*, Chem. Scripta, 1975, **7**, 211.
9. *D. J. Chadwick, J. Chambers, R. Macrae, G. D. Meakins, and R. I. Snowden*, J. C. S. Perkin II, 1973, 2097.
10. *U. E. Wiersum and H. Wynberg*, Tetrahedron Letters, 1967, 2951.
11. *J. H. Ridd* в сс. 7, vol. 4, p. 55.
12. *S. Clementi, F. Fringuelli, P. Linda, G. Marino, G. Savelli, and A. Taticchi*, J. C. S. Perkin II, 1973, 2097.
13. *G. Giranni and S. Clementi*, Tetrahedron Letters, 1971, 3833.
14. *S. Clementi and G. Marino*, J. C. J. Perkin II, 1972, 71.
15. *D. S. Noyce and G. V. Kaiser*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 1008.
16. *B. Bartman, E. C. Gordon, M. Gonzalez-Kutas, D. S. Noyce, and B. B. Sandel*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 776.
17. *L. I. Belen'kii*, Izvest. Akad. Nauk S. S. S. R., Ser. Khim., 1975, 344 [*Л. И. Беленький*, Изв. АН СССР, Сер. хим., 1975, 344].
18. *A. P. Terent'ev, L. I. Belen'kii, and L. A. Yanovskya*, Zhur. obshchei Khim., 1955, **24**, 1265 [*А. П. Терентьев, Л. И. Беленький, Л. А. Яновская*, ЖОХ, 1954, **24**, 1265].

19. *E. Baciocchi, S. Clementi, and G. V. Sebastiani*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 875.
20. *Ja. L. Gol'dfarb, Ju. B. Volkenstein, and L. I. Belen'kii*, Angew. Chem., 1968, **80**, 547.
21. *D. J. Chadwick, J. Chambers, G. D. Meakins, and R. L. Snowden*, J. C. S. Perkin I, 1973, 1766.
22. *B.-P. Roques, M.-C. Fournie-Zaluski, and R. Oberlin*, Bull. Soc. chim. France, 1975, 2334.
23. *D. Lola, K. Venters, E. Liepins, M. Trusule, and S. Hillers*, Khim. geterotsikl. Soedinenii, 1976, 601 (Chem. Abs., 1976, **85**, 77957) [*Д. Лоля, К. Вентер, Е. Лиепиньш, М. Трушуле, С. Гиллер*, ХГС, 1976, 601].
24. *D. Lola, K. Venters, E. Leipins, and S. Hillers*, Khim. geterotsikl. Soedinenii, 1975, 883 (Chem. Abs., 1976, **34**, 4749) [*Д. Лоля, К. Вентер, Е. Лиепиньш, М. Трушуле, С. Гиллер*, ХГС, 1975, 883].
25. *G. Olah, S. Kuhn, and A. Mlinko*, J. Chem. Soc., 1956, 4257.
26. *M. Valenta and I. Kovbek*, Coll. Czech. Chem. Comm., 1976, **41**, 78.
27. *H. I. Anderson and C. W. Huang*, Canad. J. Chem., 1970, **48**, 1550.
28. *G. A. Olah and W. S. Tolgyesi*, 'Friedel Crafts and Related Reactions', ed. G. A. Olah, Interscience, New York, 1964, vol. 2, part 2, p. 671.
29. *S. I. Pennanen*, Heterocycles, 1976, **4**, 1021.
30. *S. I. Pennanen*, Acta Chem. Scand., 1972, **26**, 2907; *R. Ercoli, E. Mantica, G. Claudia, S. Chiozzotto, and E. Santambrogio* J. Org. Chem., 1967, **32**, 2917.
31. *J. P. Kutney, H. W. Haussen, and G. V. Nair*, Tetrahedron, 1971, **27**, 3323.
32. *P. E. Verkade, Th. Morel, and H. G. Gerritsen*, Rec. Trav. chim., 1955, **74**, 763.
33. *S. Gronowitz and G. Sörlin*, Arkiv Kemi, 1962, **19**, 515.
34. *P. Salomaa, A. Kankaanperä, E. Nikander, K. Kaipainen, and R. Aaltonen*, Acta Chem. Scand., 1973, **27**, 153.
35. *G. Illuminati*, Adv. Heterocyclic Chem., 1964, **3**, 285.
36. *D. Spinelli, G. Guanti, and C. Dell'Erba*, Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna, 1967, **25**, 71 (Chem. Abs., 1968, **68**, 2389).
37. *G. Doddi, A. Poretti, and F. Stegel*, J. Heterocyclic Chem., 1974, **11**, 97.
38. *K. C. Bass and P. Nabasing*, Adv. Free Radical Chem., 1971, **4**, 1.
39. *K. E. Kolb and W. Black*, Chem. Comm., 1969, 1119.
40. *L. Benati, M. Tiecco, A. Tundo, and F. Taddei*, J. Chem. Soc. (B), 1970, 1443.
41. *L. Benati, C. M. Camaggi, M. Tiecco, and A. Tundo*, J. Heterocyclic Chem., 1972, **9**, 919.
42. *J. I. G. Cadogan, J. R. Mitchell, and J. T. Sharp*, J. C. S. Perkin I, 1972, 1304.
43. *L. Benati, C. M. Camaggi, and G. Zanardi*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 966.
44. *F. Minisci, R. Galli, and M. Cecere*, Gazzetta, 1964, **94**, 67.
45. *M. Janda, J. Srogl, I. Stibor, M. Nemec, and P. Vopatrna*, Tetrahedron Letters, 1973, 637.
46. *R. H. Schuler, G. P. Laroff, and R. W. Fessenden*, J. Phys. Chem., 1973, **77**, 456; *C. L. Greenstock, I. Dunlop, and P. Neta*, ibid., p. 1187.
47. *A. J. Birch and J. Slobbe*, Heterocycles, 1976, **5**, 905.
48. *C. S. Foote, M. T. Wuestoff, S. Wexler, I. G. Burstain, R. Denny, G. O. Schenck, and K.-H. Schulte-Elte*, Tetrahedron, 1967, **23**, 2583.
49. *H. H. Wasserman and R. Kitzing*, Tetrahedron Letters, 1969, 5315; *T. J. Katz, V. Balogh, and J. Schulman*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 734.
50. *N. L. Weinberg and H. R. Weinberg*, Chem. Rev., 1968, **68**, 449; *N. Elming*, Adv. Org. Chem., 1960, **2**, 67.
51. *A. J. Baggaley and R. Brettle*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 969.
52. *K. Yoshida and T. Fueno*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 1523; *J. Froborg, G. Magnusson, and S. Thoren*, ibid., 1975, **40**, 122.
53. *N. A. Milas, R. L. Peeler, Jr., and O. L. Mageli*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 2322.
54. *D. Seebach*, Chem. Ber., 1963, **96**, 2712.
55. *A. I. Meyers*, 'Heterocycles in Organic Synthesis', Wiley — Interscience, New York, 1974, p. 222.

56. *E. J. Stamhuis, W. Drenth, and H. van den Berg*, Rec. Trav. chim., 1964, **83**, 167.
57. *G. Büchi and H. Wüest*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 977.
58. *W. S. Johnson, M. B. Gravestock, and B. E. McCarry*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 4332.
59. *K. C. Rice and J. R. Dyer*, J. Heterocyclic Chem., 1975, **12**, 1325.
60. *A. J. Birch and G. S. R. Subba Rao*, Austral. J. Chem., 1970, **23**, 547.
61. *H. C. van der Plas*, 'Ring Transformations of Heterocycles', Academic Press, London, 1973.
62. *A. S. Onishchenko*, 'Diene Syrthesis', Israel Program for Scientific Translations, Jerusalem, 1964 [*А. С. Онищенко.* Диеновый синтез. М., Изд. АН СССР, 1962].
63. *F. A. L. Anet*, Tetrahedron Letters, 1962, 1219
64. *R. W. La Rochelle and B. M. Trost*, Chem. Comm., 1970, 1353.
65. *D. C. F. Law and S. W. Tobey*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 2376
66. *H.-D. Scharf, P. Friedrich, and A. Linchens*, Synthesis, 1976, 256.
67. *T. A. Eggelte, H. de Koning, and H. O. Huisman*, Tetrahedron, 1973, **29**, 2491.
68. *W. G. Dauben and H. O. Krabbenhoft*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 1992.
69. *W. S. Wilson and R. N. Warrener*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 211.
70. *H. Prinzbach, D. Stusche, M. Breuninger, and J. Markert*, Chem. Ber., 1976, **109**, 2823.
71. *A. W. McCulloch and A. G. McInnes*, Canad. J. Chem., 1974, **52**, 143.
72. *P. Vogel, B. Willhalm, and H. Prinzbach*, Helv. Chim. Acta, 1969, **52**, 584.
73. *A. W. McCulloch, D. G. Smith, and A. G. McInnes*, Canad. J. Chem., 1973, **51**, 4125; 1974, **52**, 1013; *A. W. McCulloch and A. G. McInnes*, ibid., 1975, **53**, 1496.
74. *D. J. Cram and G. R. Knox* J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 2204.
75. *E. L. Ghisalberti, P. R. Jefferies, and T. G. Payne*, Tetrahedron, 1974, **30**, 3099.
76. *P. Caramella, G. Cellerino, A. C. Coda, A. G. Invernizzi, P. Grünanger, K. N. Houk, and F. M. Albini*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3349.
77. *G. M. L. Cragg, R. G. F. Giles, and G. H. P. Roos*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1339.
78. *L. A. Kapicak and M. A. Battiste*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 930.
79. *A. H. Alberts, J. Strating, and H. Wynberg*, Tetrahedron Letters, 1973, 3047.
80. *N. J. Turro, S. S. Edelson, J. R. Williams, T. R. Darling, and W. B. Hammond*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 2283.
81. *R. Noyori, S. Makino, and H. Takaya*, Tetrahedron Letters, 1973, 1745; *S. Ito, H. Ohtani, and S. Amiya*, ibid., 1973, 1737.
82. *J. G. Vinter and H. M. R. Hoffmann*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3051; 1974, **96**, 5466.
83. *J. C. Berridge, D. Bryce-Smith, A. Gilbert, and T. S. Cantrell*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 611.
84. *K. Mizuno, C. Pac, and H. Sakurai*, J. C. S. Perkin I, 1974, 2360.
85. *K. Shima and H. Sakurai*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1966, **39**, 1806; *J. Leitich*, Tetrahedron Letters, 1967, 1937; *G. R. Evanega and E. B. Whipple* ibid., 1967, 2163.
86. *H. Hiraoka*, J. Phys. Chem., 1970, **74**, 574; *S. Boué and R. Srinivasan*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 1824.
87. *E. E. van Tamelen and T. H. Whitesides*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 6129.
88. *H. Hiraoka*, Tetrahedron, 1973, **29**, 2955.
89. *A. Couture, A. Devallee, and A. Lablache-Combier*, Tetrahedron, 1975, **31**, 785.
90. *P. Scribe, C. Nouet, and J. Wiemann*. Tetrahedron Letters, 1970, 4375.
91. *R. Hunt and S. T. Reid*, J. C. S. Perkin I, 1972, 2527.
92. *E. Müller, H. Kessler, H. Fricke, and H. Suhr*, Tetrahedron Letters, 1963, 1047.
93. *G. O. Schenck and R. Steinmetz*, Annalen, 1963, **668**, 19.
94. *O. M. Nefedov, V. M. Shostakovskii, M. Ya. Samoilova, and M. I. Kravchenko* Izvest. Akad. Nauk S. S. S. R., Ser. Khim., 1971, 1590; 1972, 2342 [*О. М. Нефедов, В. М. Шостаковский. М. Я. Самойлова, М. И. Кравченко,* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1971, 1590; там же, 1972, 2342].
95. *M. Franck-Neumann and C. Buchecker*, Tetrahedron Letters, 1973, 2875; Angew. Chem., 1970, **82**, 549.
96. *M. N. Nwaji and O. S. Onyiriuka*, Tetrahedron, Letters, 1974, 2255.
97. *R. V. Hoffman and H. Shechter*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 5940.
98. *T. L. Gilchrist and D. P. J. Pearson*, J. C. S. Perkin I, 1976, 1257.
99. *D. W. Jones*, J. C. S. Perkin I, 1972, 2728.
100. *R. A. Bell, M. B. Gravestock, and V. Y. Taguchi*, Canad. J. Chem., 1972, **50**, 3749.
101. *G. Büchi, E. Sz. Kovats, P. Enggist, and G. Uhde*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 1227.
102 *V. Ramanathan and R. Levine*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 1216.
103. *G. M. Davies and P. S. Davies*, Tetrahedron Letters, 1972, 3507.
104. *T. Kauffmann, B. Greving, J. König, A. Mitschker, and A. Woltermann*, Angew. Chem., 1975, **87**, 745.
105. *C. Ullenius*, Acta Chem. Scand., 1972, **26**, 3383; *D. W. Knight and G. Pattenden*, J. C. S. Perkin I, 1975, 641.
106. *M. S. Feather, D. W. Harris, and S. B. Nichols*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 1606.
107. *C. H. Fawcett et al.*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 2455.
108. *F. Garcia Gonzalez*, Adv. Carbohydrate Chem., 1956, **11**, 97.
109. *M. Selim-Dorgans, M. Selim, and H. Gault*, Compt. rend., 1957, **244**, 1047.
110. *L. D. Krasnoslobodskaya and Ya. L. Gol'dfarb*, Russ. Chem. Rev., 1969, **38**, 389 [*Л. Д. Краснослободская, Я. Л. Гольдфарб*, Усп. химии, 1969, 38, 854].
111. *E. C. Kornfeld and R. G. Jones*, J. Org. Chem., 1954, **19**, 1671.
112. *C. Botteghi, L. Lardicci, and R. Menicagli*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 2361.
113. *E. J. Nienhouse, R. M. Irwin, and G. R. Finni*, J. Amer. Chem Soc., 1967, **89**, 4557.
114. *E. Bisagni and C. Rivalle*, Bull. Soc. chim. France, 1974, 519.
115. *R. Lakhan and B. Ternai*, Adv. Heterocyclic Chem., 1974, **17**, 99.
116. *S. W. Pelletier, Z. Djarmati, S. D. Lajšić, I. V. Mićović, and D. T. C. Yang*, Tetrahedron, 1975, **31**, 1659
117. *P. A. Grieco, C. S. Pogonowski, and S. Burke*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 542.
118. *M. A. Gianturco and P. Friedel*, Canad. J. Chem., 1966, **44**, 1083.
119. *R. N. Lacey*, J. Chem. Soc., 1954, 816, 822.
120. *F. Korte and K. H. Büchel*, Angew. Chem., 1959, **71**, 709; *F. Korte, R Heinz, and D. Scharf*, Chem. Ber., 1961, **94**, 825
121. *M. I. Komendantov, I. N. Domnin, and E. V. Bulucheva*, Tetrahedron, 1975, **31**, 2495.
122. *M. E. Hendrick*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 6337.
123. *J. W. Batty, P. D. Howes, and C. J. M. Stirling*, J. C. S. Perkin I, 1973, 65.
124. *P. H. M. Schreurs, W. G. Galesloot, and L. Brandsma*, Rec. Trav. chim., 1975, **94**, 70.
125. *R. Fuks and H. G. Viehe*, 'Chemistry of Acetylenes', ed. H. G. Viehe, Dekker, New York, 1969 p. 425.
126. *D. Miller*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 12.
127. *S. Holand, F. Mercier, N. Le Goff, and R. Epsztein*, Bull. Soc. chim. France, 1972, 4357.
128. *M. E. Garst and T. A. Spencer*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 250.
129. *T. M. Harris, C. M. Harris, and J. C. Cleary*, Tetrahedron Letters, 1968, 1427.
130. *M. Higo and T. Mukaiyama*, Tetrahedron Letters, 1970, 2565.
131. *T. Tokaku, Y. Hayasi, and H. Nozaki*, Tetrahedron Letters, 1969, 2053.
132. *M. E. Garst and T. A. Spencer*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 584.
133. U. S. Pat., 3912763 (Chem. Abs., 1976, **84**, 4807); U. S. Pat., 3894056 (Chem. Abs., 1975, **83**, 163981).
134. *G. H. Suverkropp and H. Wynberg*, Chem. Ind. (London), 1963, 1803.
135. *P. H. Williams, G. B. Payne, W. J. Sullivan, and P. R. Van Ess*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 4883.
136 *H. L. Rice*, J. Amer. Chem., Soc., 1952, **74**, 3193
137. *H. Wynberg and U. E. Wiersum*, Tetrahedron Letters, 1975, 3619.
138. *L. T. Scott and J. O. Naples*, Synthesis, 1973, 209.
139. *G. Büchi and H. Wüest*, J. Org. Chem., 1969, 34, 857.

140. *H. Minato and T. Nagasaki*, J. Chem. Soc. (C), 1966, 1866.
141. *Y. Fukuyama, T. Tokoroyama, and T. Kubota*, Tetrahedron Letters, 1973, 4869.
142. *S. Divald, M. C. Chan, and M. M. Jouillié*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 2835.
143. *K. Yu. Novitskii, Yu. K. Yur'ev, and V. N. Zhingareva*, Zhur. obshchei Khim., 1962, **32**, 3303 [*К. Ю. Новицкий, Ю. К. Юрьев, В. Н. Жингарева*, ЖОХ, 1962, 32, 3303].
144. 'Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)', Thieme, Stuttgart, 1965, vol. 6/3.
145. *R. Paul, H. Fluchaire, and G. Collardeau*, Bull. Soc. chim. France, 1950, 668.
146. *M. A. Gianturco, P. Friedel, and V. Flanagan*, Tetrahedron Letters, 1965, 1847.
147. *W. G. Dauben and D. J. Hart*, Tetrahedron Letters, 1975, 4353.
148. *J. C. Anderson, D. G. Lindsay, and C. B. Reese*, Tetrahedron, 1964, **20**, 2091.
149. *W. Reppe*, Annalen, 1955, **596**, 80; *N. O. Brace*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 4157.
150. *E. E. Schweizer and J. G. Liehr*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 583.
151. *R. G. Salomon, M. F. Salomon, and T. R. Heyne*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 756.
152. *B. C. L. Weedon*, in 'Carotenoids', ed. O. Isler, Birkhäuser, Basel, 1971, p. 42.
153. *A. W. Burgstahler and G. N. Widiger*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 3652.
154. *F. Bohlmann and Ch. Zdero*, Chem. Ber., 1973, **106**, 845.
155. *M. D. Grove, D. Weisleder, and M. E. Daxenbichler*, Tetrahedron, 1973, **29**, 2715.
156. *U. Schmidt, J. Gombos, E. Haslinger, and H. Zak*, Chem. Ber., 1976, **109**, 2628.
157. *Z. N. Nazarova*, Zhur. org. Khim., 1974, **10**, 1341 [*З. Н. Назарова*, ЖОрХ, 1974, **10**, 1341].
158. *M.-C. Zaluski, M. Robba, and M. Bonhomme*, Bull. Soc. chim. France, 1970, 1838.
159. *J. Burdon, J. C. Tatlow, and D. F. Thomas*, Chem. Comm., 1966, 48.
160. *J. Reisch and H. Labitzke*, Arch. Pharm., 1975, **308**, 713.
161. *G. V. Boyd and K. Heatherington*, J. C. S. Perkin I, 1973, 2523.
162. *F. Ebenito*, Heterocycles, 1974, **2**, 391.
163. *W. Ried and W. Bodenstedt*, Annalen, 1963, **667**, 96.
164. *K. Gewald*, Chem. Ber., 1966, **99**, 1002.
165. *J. L. Isidor, M. S. Brookhart, and R. L. McKee*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 612.
166. *C. T. Wie, S. Sunder, and C. D. Blanton, Jr.*, Tetrahedron Letters, 1968, 4605.
167. *Z. N. Nazarova and V. N. Novikov*, Zhur. obshchei Khim., 1961, **31**, 263 [*З. Н. Назарова, В. Н. Новиков*, ЖОХ, 1961, **31**, 263].
168. *Z. N. Nazarova, V. N. Novikov, and V. Ts. Bukhaeva*, Zhur. obshchei Khim., 1964, **34**, 705. [*З. Н. Назарова, В. Н. Новиков, В. Ц. Бухаева*, ЖОХ, 1964, **34**, 705].
169. *T. Severin and H. Kullmer*, Chem. Ber., 1973, **106**, 1688.
170. *K. Miura and H. K. Reckendorf*, Progr. Medicin. Chem., 1967, **5**, 320.
171. *Y. S. Rao*, Chem Rev., 1976, **76**, 625.
172. *D. G. Manly and E. D. Amstutz*, J. Org. Chem., 1956, **21**, 1963.
173. *F. M. Dean*, 'Naturally Occurung Oxygen Ring Compounds', Butterworths, London, 1963.
174. *C. F. Culberson*, 'Chemical and Botanical Guide to Lichen Products', University of North Carolina Press, Chapel Hill, 1969.
175. *P. A. Grieco*, Synthesis, 1975, 67.
176. *F. Sondheimer*, Chem. Britain, 1965, **1**. 454.
177. *A.-B. Hörnfeldt*, Arkiv Kemi, 1969, **29**, 229.
178. *B. Cederlund, A. Jesperson, and A.-B. Hörnfeldt*, Acta Chem. Scand., 1971, **25**, 3656.
179. *D. W. Henry and R. M. Silverstein*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 2391.
180. *S. Wilkinson*, Quart. Rev., 1961, **15**, 153.
181. *S. Gelin and A. Galliand*, Compt. rend., 1972, **275C**, 897; *T. P. C. Mulholland, R. Foster, and D. B. Haydock*, J. C. S. Perkin I, 1972, 1225.
182. *G. Büchi and E. Demole*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 123; *L. Re, B. Maurer, and G. Ohloff*, Helv. Chim. Acta, 1973, **56**, 1882.

183. *J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, and P. Linda*, Adv. Heterocyclic Chem., 1976, Suppl. 1, 214.
184. *D. A. Isăcescu, I. Gavăt, C. Stoicescu, and M. Sterescu*, Bull. Soc. chim. France, 1967, 2171.
185. *K. G. Lewis and C. E. Mulquiney*, Austral. J. Chem., 1970, **23**, 2315.
186. *M.-C. Zaluski, M. Robba, and M. Bonhomme*, Bull. Soc. chim. France, 1970, 1445.
187. *T. M. Cresp and F. Sondheimer*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, **99**, 194.
188. *M.-C. Zaluski, M. Robba, and M. Bonhomme*, Bull. Soc. chim. France, 1970, 1838.
189. *G. Drechsler and K. Kopperschlaeger*, East Ger. Pat. 26542 (Chem. Abs., 1964, **61**, 4315).
190. *M. Tada and T. Takahashi*, Tetrahedron Letters, 1973, 3999.
191. *L. Birkofer and G. Daum*, Chem. Ber., 1962, **95**, 183.
192. *T. Reichstein, A. Grüssner, K. Schindler, and E. Hardmeier*, Helv. Chim. Acta, 1933, **16**, 276.
193. *M. R. Boyd, T. M. Harris, and B. J. Wilson*, Synthesis, 1971, 545.
194. *R. Grigg, J. A. Knight, and M. V. Sargent*, J. Chem. Soc. (C), 1966, 976.
195. *H. Wynberg and J. W. van Reijendam*, Rec. Trac. chim., 1967, **86**, 381.
196. *V. G. Glukhovstev, and S. K. Zakharova*, Khim geterotsikl. Soedinenii, 1968, 947 [*В. Г. Глуховцев, С. К. Захарова*, ХГС, 1968, 947].
197. *W. H. Brown and W. N. French*, Canad. J. Chem., 1958, **36**, 537.
198. *M. Chastrette and F. Chastrette*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 534; *A. J. Rest, S. A. Smith, and I. D. Tyler*, Inorg. Chim. Acta, 1976, **16**, L1.
199. *D. N. Reinhoudt, R. T. Gray, C. J. Smit, and M. I. Veenstra*, Tetrahedron, 1976, **32**, 1161.
200. *S. I. Pennanen*, Acta Chem. Scand., 1972, **26**, 1280.
201. *H. E. Winberg, F. S. Fawcett, W. E. Mochel, and C. W. Theobald*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 1428.
202. *M. Nakazaki, K. Yamamoto, and S. Tanaka*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 4081; *C. Wong and W. W. Paudler*, ibid., 1974, **39**, 2570; *S. Mizogami, N. Osaka, and T. Otsubo*, Tetrahedron Letters, 1974, 799; *H. Wynberg and R. Helder*, ibid., 1971, 4317.
203. *P. J. Carratt and M. V. Sargent*, Adv. Org. Chem., 1969, **6**, 30.
204. *J. A. Elix*, Austral. J. Chem., 1969, **22**, 1951.
205. *M. J. Broadhurst, R. Grigg, and A. W. Johnson*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 3681.
206. *M. V. Sargent and T. M. Cresp*, Fortschr. Chem. Forsch., 1975, **57**, 111.
207. *P. Cagniant and D. Cagniant*, Adv. Heterocyclic Chem., 1975, **18**, 337; *A. Mustafa*, 'Benzofurans', Wiley-Interscience, New York, 1974.
208. *W. E. Parham*, in 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1951, vol. 2, p. 123.
209. *C. E. Castro, R. Havlen, V. K. Honwad, A. Malte, and S. Moje*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 6464.
210. *F. G. Schreiber and R. Stevenson*, J. C. S. Perkin I, 1976, 1515.
211. *W. K. Anderson, E. J. La Voie, and J. C. Bottaro*, J. C. S. Perkin I, 1976, 1.
212. *J. K. MacLeod, B. R. Worth, and R. J. Wells*, Tetrahedron Letters, 1972, 241.
213. *B. G. Pring and N. E. Stjernström*, Acta Chem. Scnad., 1968, **22**, 681.
214. *N. H. Anderson, W. D. Ollis, J. G. Underwood, and R. M. Scrowston*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 2403.
215. *A. P. Gray, V. M. Dipinto, and I. J. Solomon*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 2428; *A. Norstrom, K. Andersson, and C. Rappe*, Chemosphere, 1976, 21.
216. *J. A. Elix and D. P. Murphy*, Austral. J. Chem., 1975, **28**, 1559; *K.-P. Zeller and H. Petersen*, Synthesis, 1975, 532.
217. *J. A. Elix and D. Tronson*, Austral. J. Chem., 1973, **26**, 1093; *J. D. Brewer and J. A. Elix*, Tetrahedron Letters, 1969, 4139.
218. *E. Baciocchi, S. Clementi, and G. V. Sebastiani*, J. C. S. Perkin II, 1976, 266.
219. *G. Wittig*, Angew. Chem., 1962, **74**, 479.
220. *W. E. Parham, C. D. Fritz, R. W. Soeder, and R. M. Dodson*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 577.

221. *D. W. Jones*, J. C. S. Perkin I, 1972, 225.
222. *S. D. Darling and K. D. Wills*, J. Org. Chem., 1967, 32, 2794.
223. *H. Gilman and C. W. Bradley*, J. Amer. Chem. Soc., 1938, **60**, 2333.
224. *A. G. Evans, P. B. Roberts, and B. J. Tabner*, J. Chem. Soc. (B), 1966, 269; *H. Gilman and J. J. Dietrich*, J. Org. Chem., 1957, **22**, 851.
225. *R. C. Elderfield*, in 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1951, vol. 2, p. 68 [*Р. Эльдерфилд* — В кн.: Гетероциклические соединения./Под ред. Р. Эльдерфилда. М., Издатинлит, 1954. Т. 2, с. 55]
226. *J. D. White, M. E. Mann, H. D. Kirshenbaum, and A. Nitra*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 1048.
227. *R. Faragher and T. L. Gilchrist*, J. C. S. Perkin I, 1976, 336.
228. *M. Hamaguchi and T. Ibata*, Chem. Letters, 1976, 287.
229. *M. Odo, R. Breslow, and J. Pecoraro*, Tetrahedron Letters, 1972, 4419.
230. *V. Nair*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 2508.
231. *F. Nahavandi, F. Razmara, and M. P. Stevens*, Tetrahedron Letters, 1973, 301.
232. *M. P. Cava and A. C. Hsu*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 6441.
233. *L. F. Fieser and M. J. Haddadin*, Canad. J. Chem., 1965, **43**, 1599.
234. *D. Wege*, Tetrahedron Letters, 1971, 2337.
235. *R. N. Warrener*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 2346.
236. *U. E. Wiersum and W. J. Mijs*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 347.

18.5. СИСТЕМЫ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ НЕСКОЛЬКО КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

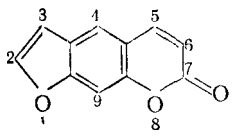
Д. М. ХАРРИСОН (*New University of Ulster, Coleraine*)

В этой главе рассмотрены основные системы, включающие несколько кислородсодержащих гетероциклов. Большая часть обсуждаемых примеров взята из области химии природных соединений. Этим вопросам посвящены обзоры [1, 2]; отметим также прекрасный обзор по химии кислородсодержащих гетероциклов, встречающихся в природе [3], и обзор методов синтеза [4].

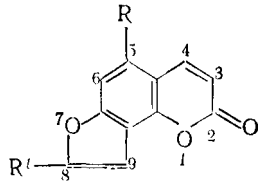
18.5.1. ФУРОКУМАРИНЫ

18.5.1.1. Введение

Фурокумарины [1, 2] представляют собой важную группу природных соединений, выделенных, главным образом, из высших растений, принадлежащих к семействам *Rutaceae*, *Umbelliferae*, *Leguminosae* и *Moraceae*. Эти соединения являются, как правило, производными линеарного фурокумарина псоралена (**1**) или его ангулярного изомера ангелицина (**2**). Данный обзор посвящен, в основном, химии подобных соединений, хотя синтезированы фурокумарины и иной структуры.



(1)



(2а) R = R¹ = H
(2б) R = OMe, R¹ = H
(2в) R = H, R¹ = Me_2CH

Для этих соединений используют несколько систем номенклатуры. В системе IUPAC атомы циклов псоралена и ангелицина нумеруются, как показано для формул (**1**) и (**2**). В данной главе использован иной, более обычный и более удобный порядок нумерации [см. формулы (**3**) и (**4**)].

18.5.1.2. Физические и химические свойства фурокумаринов

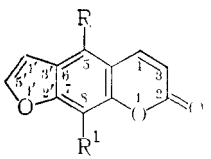
Фурокумарины представляют собой, как правило, бесцветные кристаллические вещества, которые сохраняют свойства кумариновой системы. Например, под действием УФ-света они проявляют флуоресценцию, нерастворимы в водных растворах кислот. Фурокумарины легко растворяются в теплых водных растворах щелочей вследствие раскрытия лактонного цикла; последующая нейтрализация водным раствором кислоты приводит к легкой релактонизации, хотя, как будет показано ниже, при этом иногда наблюдаются скелетные перегруппировки. При обработке щелочью в присутствии 8-амино-5-гидроксифуро[3′,2′ : 6,7]хромона фурокумарины приобретают глубокую фиолетовую окраску, благодаря чему их можно легко отличить от фурохромонов, которые не дают эту цветную реакцию [5].

Для определения строения природных фурокумаринов большое значение имеют спектральные исследования. Для идентификации заместителей особенно важна спектроскопия ЯМР; при определении типа замещения могут быть полезны лантанидные сдвигающие реагенты [6]. Важным аналитическим признаком являются константы дальнего взаимодействия между протонами [7]. В масс-спектрах простых фурокумаринов наблюдаются интенсивные пики молекулярных ионов. Основное направление фрагментации обычно включает потерю CO пироновым кольцом; этому предшествует (или протекает одновременно) отщепление метильного радикала. Фурановый цикл не затрагивается до последующих ступеней фрагментации [8, 9].

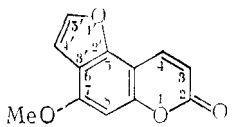
Фурокумарины, не имеющие заместителей в фурановом кольце, при обработке щелочным раствором пероксида водорода окисляются до фурандикарбоновой-2,3 кислоты [10]. Действие триоксида хрома [11] или озонолиз [10] обычно прежде всего приводит к разрушению фуранового цикла, причем в благоприятных случаях может быть выделен гидроксикумарин с вицинальной формильной группой. Строение продуктов восстановления также зависит от использованного реагента. При каталитическом гидрировании восстанавливается фурановый цикл и образуется 4′,5′-дигидропроизводное, в то время как действие алюмогидрида лития приводит к расщеплению пиронового кольца, которому предшествует восстановление карбонильной группы [10].

Линеарные фурокумарины, когда это возможно, перегруппировываются в термодинамически более стабильные ангулярные изомеры. Например, деметилирование бергаптена (**3а**) действием иодоводородной кислоты и последующее метилирование приводят

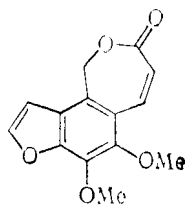
к ангулярному изомеру (**4**); последний может возникнуть только в результате катализируемого кислотой раскрытия фуранового цикла промежуточно образующегося фенола (**3б**) и рециклизации с участием гидроксильной группы в положении 5 [12]. Катализируемое основанием раскрытие пиронового цикла и последующая релактонизация также могут создать условия для изомеризации фурокумаринов, если они имеют гидроксильный заместитель в положении 5. Например, действие диазометана на бергаптол (**3б**) приводит к ожидаемому продукту (**3а**), однако обработка (**3б**) диметилсульфатом в присутствии щелочи дает изомерный метиловый эфир (**2б**) [13]. Аналогично, синтетический фурокумарин (**3в**) при действии диметилсульфата в щелочи претерпевает скелетную перегруппировку с образованием (**5**) [14].



(**3а**) R = OMe, R^1 = H



(**4**)

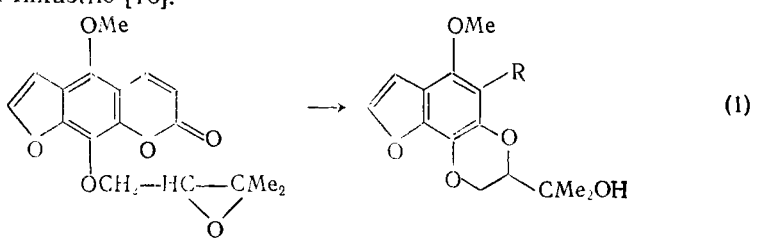


(**5**)

(**3б**) R = OH, R^1 = H

(**3в**) R = CH_2OH, R^1 = OMe

Многие природные фурокумарины имеют в качестве заместителя диметаллил-(3-метилбутен-2-ил) или диметаллилоксигруппу, либо эпокси- или диольную группировки, образующиеся из этих групп. Одно из таких соединений, эпоксид биакангеликола (**6**), при действии водного раствора щелочи перегруппировывается в диоксен (**7а**). Аналогично обработка (**6**) диметиламином дает амид (**7б**) и продукт (**7в**), образующийся в результате присоединения по Михаэлю диметиламина к (**7б**) [15] (схема 1). При взаимодействии с гидразином простые фурокумарины подвергаются нуклеофильной атаке по карбонильной группе, сопровождающейся раскрытием пиронового цикла с образованием гидразидов [10]; тиолы, напротив, реагируют по положению 4, образуя продукты присоединения по Михаэлю [16].

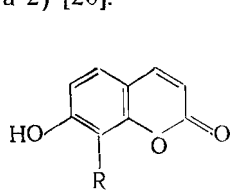


(1)

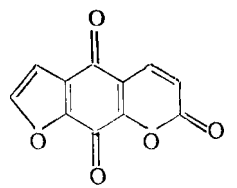
(**6**)

(**7а**) R = CH=$CHCO_2H$
(**7б**) R = CH=$CHCONMe_2$
(**7в**) R = $CH(NMe_2)CH_2CONMe_2$

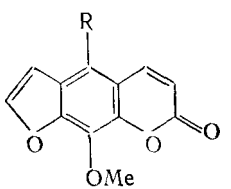
Фурокумарины, не содержащие заместителей в фурановом кольце, взаимодействуют с бензолом в присутствии хлорида алюминия, образуя гидроксикумарины, содержащие 2,2-дифенилэтильный заместитель; например, из ангелицина (**2а**) образуется соединение (**8а**) [17]. Ранее таким продуктам приписывалась неправильная структура, например (**8б**). Электрофильное замещение в ряду фурокумаринов систематически не изучалось. Метоксифурокумарины бергаптен (**3а**) и ксантотоксин (**9а**) вступают в реакции электрофильного замещения, которые направляются в гомоцикл. Например, ксантотоксин образует нитропроизводное (**9б**), которое может быть восстановлено до амина (**9в**). На основе диазониевой соли, полученной из этого амина, был приготовлен ряд производных [10]; окисление амина (**9в**) хромовой кислотой дает с низким выходом хинон (**10**) [18]. Ксантотоксин дает монобромпроизводное (**9г**), хотя в присутствии избытка брома происходит также присоединение брома к двойной связи фуранового цикла [10]. Напротив, 4,5′,8-триметилсорален (**11а**) взаимодействует с электрофильными реагентами исключительно по положению 4′. 4′-Бромзамещенное (**11б**) далее с трудом бромируется в положение 3, а 4′-нитропроизводное подвергается дальнейшему замещению в гомоцикл [19]. 4′,5′-Дигидрофурокумарины подвергаются электрофильному замещению в положение 3 [19, 20]; при обработке их 3-бромпроизводных горячим водным раствором щелочи наблюдается сужение цикла (схема 2) [20].



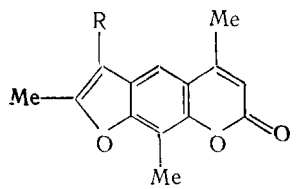
(**8а**) R = CH_2CHPh_2
(**8б**) R = $CHPhCH_2Ph$



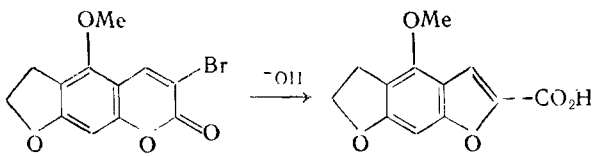
(**10**)



(**9а**) R = H
(**9б**) R = NO_2
(**9в**) R = NH_2
(**9г**) R = Br



(**11а**) R = H
(**11б**) R = Br
(**11в**) R = NO_2

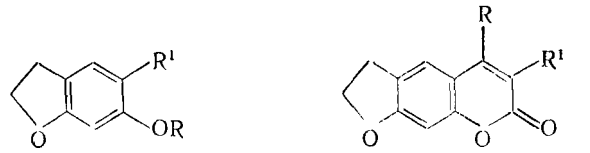


(2)

Фурокумарины токсичны для холоднокровных животных, особенно для пресноводных рыб. Некоторые линеарные фурокумарины сенсибилизируют кожу млекопитающих к УФ-свету, хотя в некоторых случаях они способствуют возникновению рака кожи. Это фотосенсибилизирующее действие нашло применение в медицинской практике для восстановления пигментации кожи и предотвращения солнечных ожогов. При УФ-облучении происходит димеризация фурокумаринов по положениям 3 и 4 [21], однако эти димеры не проявляют фотосенсибилизирующей активности, которая, возможно, зависит от фотоприсоединения фурокумаринов к пиримидиновым основаниям нуклеиновых кислот клеток [22].

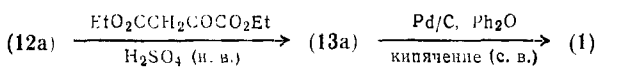
18.5.1.3. Методы получения фурокумаринов

Фурокумарины могут быть получены разнообразными методами из кумаринов или производных бензофурана. Синтез линеарных фурокумаринов, впервые разработанный Шпетом, включает катализируемую кислотой конденсацию по Пехману производных 6-гидрокси-2,3-дигидробензофурана с яблочной кислотой и последующее дегидрирование образующихся 4′,5′-дигидрофурокумаринов [23]. Недостатком этого метода является возможность образования изомерных продуктов на стадии конденсации; выходы продуктов на стадии дегидрирования нестабильны и часто низки. Использование незащищенных производных 6-гидроксибензофурана в конденсации Пехмана невозможно из-за чувствительности фуранового кольца к действию кислоты. В принципе, с гидроксидигидробензофураном может конденсироваться любое производное β-кетокислоты; таким путем был получен псорален (**1**) (схема 3) [24]. Одним из вариантов этого метода является использование катализируемой кислотой Льюиса конденсации акрилонитрила с дигидробензофураном (**12а**), приводящей к 3,4,4′,5′-тетрагидропсоралену, который с помощью палладия на угле можно дегидрировать до псоралена [25].



(**12а**) R = Ac, R^1 = H
(**12б**) R = R^1 = H
(**12в**) R = H, R^1 = CHO

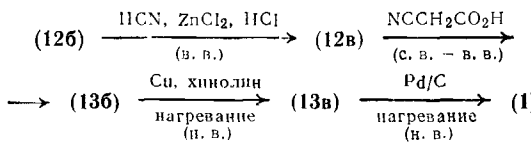
(**13а**) R = CO H, R^1 = H
(**13б**) R = H, R^1 = CO_2H
(**13в**) R = R^1 = H



(3)

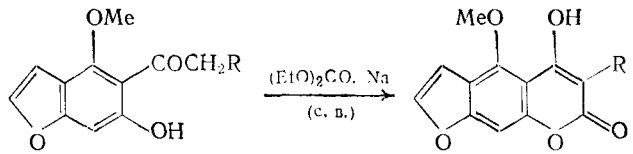
Продукты с четко определенным строением можно получить из производного бензофурана, имеющего вицинальные гидроксильную и формильную группы, при замыкании α-пронового цикла действием уксусного ангидрида и ацетата натрия или любым другим

удобным методом. Однако необходимые производные бензофурана трудно получить из 6-гидроксибензофурана вследствие высокой реакционной способности фуранового кольца. Эту трудность можно обойти, если использовать соединения, имеющие в положении 2 карбоксильную группу, которая затем легко удаляется, или применить гидрокси-2,3-дигидробензофуран. Таким путем осуществлен синтез псоралена [26] (схема 4).



(4)

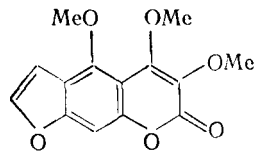
4-Гидроксифурокумарины можно получить из производных ацетилбензофурана, содержащих вицинальную гидроксигруппу (схема 5) [5]. Исходный бензофуран (**14а**) легко получается деградацией фурохромона виснагина. Необычный триметоксифурокумарин халфордин (**16**) получен аналогичным путем из (**14б**) в результате обработки диазометаном продукта конденсации (**15б**) [27]. 4-Гидроксифурокумарин (**15а**) при взаимодействии с формальдегидом превращается в продукт (**17**) [5]. 3-Замещенные 4-метилфурокумарины получены взаимодействием 5-ацетил-6-гидроксибензофуранов с β-кетокислотами и их производными [28].



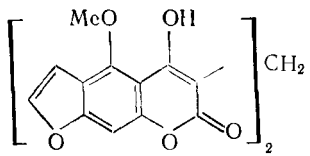
(**14а**) R = H
(**14б**) R = OMe

(**15а**) R = H
(**15б**) R = OMe

(5)



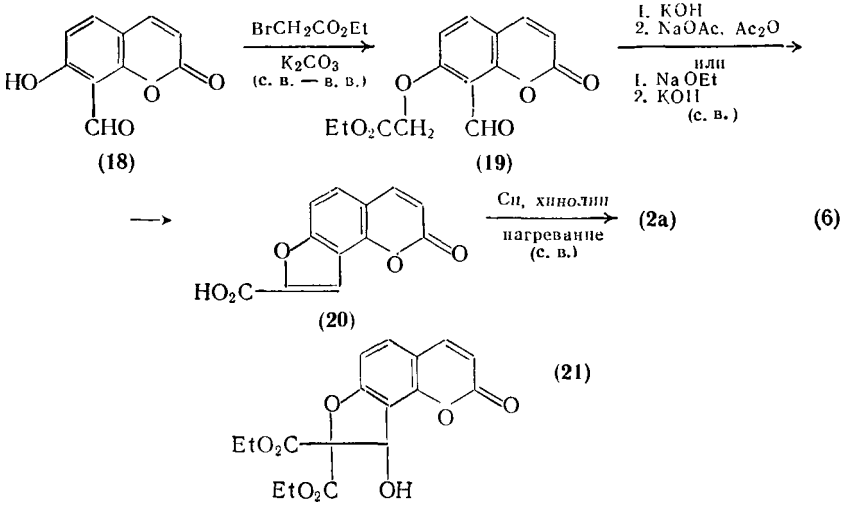
(**16**)



(**17**)

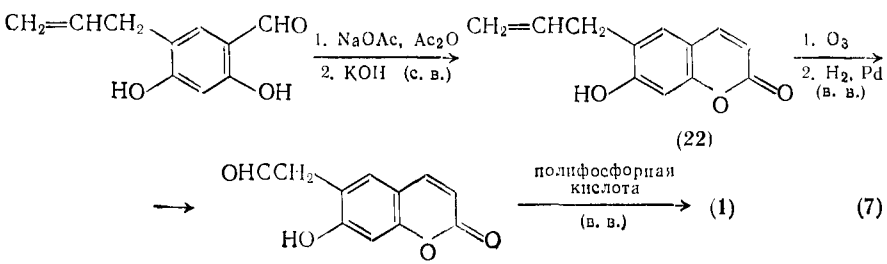
Ангулярные фурокумарины легко получаются из формилкумаринов с вицинальной гидроксигруппой. Так, ангелицин (**2а**) может быть получен конденсацией по Дикману сложного эфира (**19**) [9] или циклизацией соответствующей карбоновой кислоты по Перкину [30] (схема 6). Необходимое 8-формилзамещенное (**18**) получается с умеренными выходами при формилировании 7-гидроксикумарина в мягких условиях — действием гексаметилентетрамина

в уксусной кислоте [30]. Видоизменением этого пути является катализируемая основанием конденсация диэтилового эфира броммалоновой кислоты с (18), приводящая к диэфиру (21), который после обработки пентаоксидом фосфора и щелочного гидролиза дает карбоновую кислоту (20) [31]. Линеарные фурокумарины, не имеющие заместителей в положении 8, трудно получить рассмотренными путями, так как 7-гидроксикумарин легче всего формилируется в положение 8. 4′-Замещенные фурокумарины могут быть получены по схеме (6), если использовать ацилкумарины с соседней гидроксигруппой, получаемые перегруппировкой Фриса из соответствующих ацилоксикумаринов [25, 32].

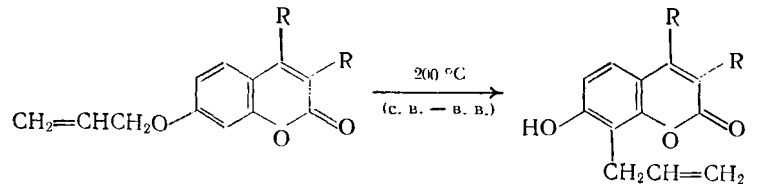


(6)

Разработан интересный и удобный синтез фурокумаринов, в котором роль защищенной формилметильной группы играет аллильная группа [33] (схема 7). Необходимые для синтеза 8-замещенных линеарных фурокумаринов 6-аллилзамещенные удобно получать с помощью перегруппировки Кляйзена из подходящих 7-аллилоксикумаринов [34]. Однако 7-аллилоксикумарины, не имеющие заместителя в положении 8, дают при этом исключительно 8-аллильный изомер (схема 8). Ангелицин (2а) и его 3,4-диметоксизамещенное получены из (23а) и (23б), соответственно [35].



(7)



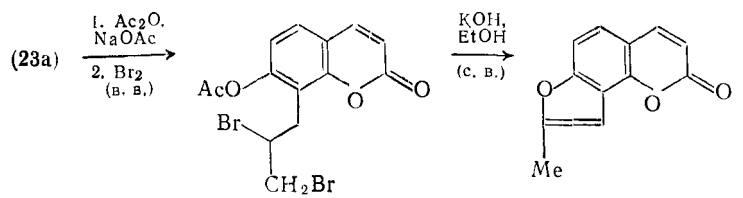
(8)

(23а) R = H

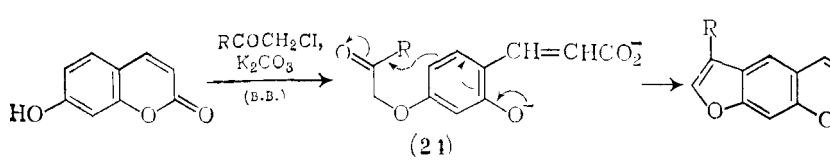
(23б) R = OMe

Описан необычный синтез псоралена (1) из 2-бромрезорцина; его ключевая стадия представляет собой перегруппировку Кляйзена 7-аллилокси-8-бромкумарина с образованием необходимого 6-аллил-7-гидроксикумарина (22) [36]. Остается неясным, каким образом происходит элиминирование атома брома в процессе этой реакции. Была изучена возможность блокирования положения 8 с помощью ацетамидогруппы при перегруппировке Кляйзена 7-аллилоксикумарина. После получения необходимого линеарного фурокумарина блокирующая группировка была удалена в результате диазотирования и последующего восстановления образовавшейся соли диазония [37].

5′-Метилфурокумарины могут быть получены из соответствующих гидроксиаллилкумаринов (схема 9) [38]. Другой путь превращения таких производных кумарина заключается в циклизации под действием концентрированной серной кислоты и дегидрировании образовавшихся 5′-метил-4′,5′-дигидрофурокумаринов над палладиевой чернью [39]. Линеарные фурокумарины с заместителем в положении 4′ получают с прекрасным выходом реакцией α-хлорметилкетонов с 7-гидроксикумарином в присутствии карбоната калия (схема 10). Наиболее вероятным интермедиатом этой реакции является анион (24) [40].



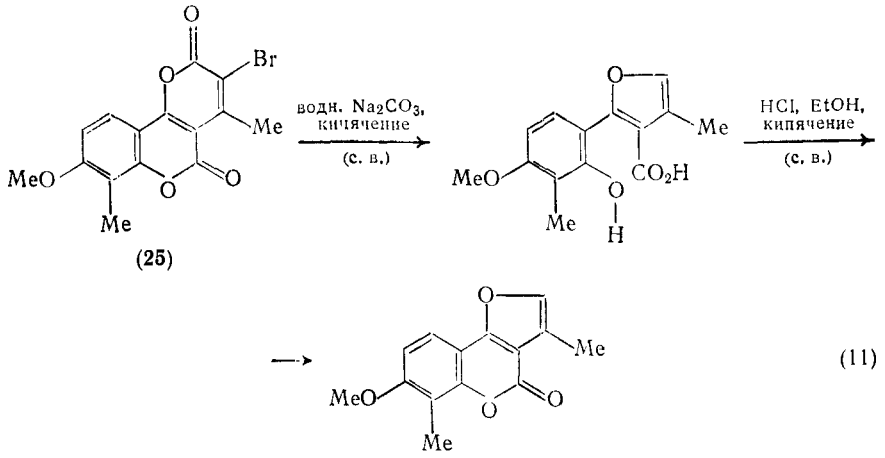
(9)



(10)

Фуро[3′,2′ : 3,4]кумарины могут быть получены описанными выше способами из 3-аллил-4-гидрокси- или 3-ацил-4-гидроксикумаринов. Интересный синтез показан на схеме (11). Исходное соединение (25) было получено конденсацией 4-гидрокси-8-метил-7-мет-

оксикумарина с ацетоуксусным эфиром по Пехману и последующим бромированием образовавшегося пиронокумарина [39].

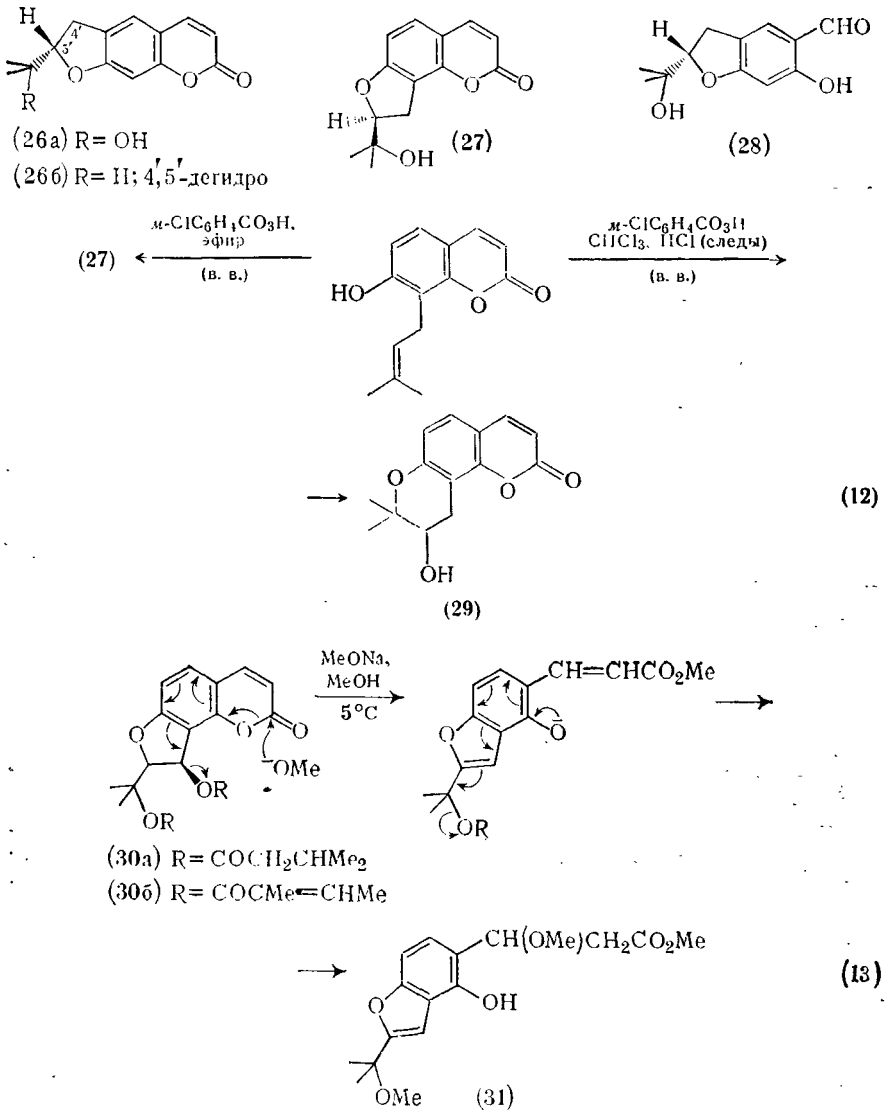


(11)

18.5.1.4. Дигидрофурокумарины и родственные природные соединения

Линеарные и ангулярные гидроксиизопропилдигидрофурокумарины, например (**26а**) и (**27**), встречаются в природе вместе с более простыми фурокумаринами и, весьма вероятно, являются биосинтетическими предшественниками последних [41]. Энантиомер нодакенетина мармесин (**26а**) встречается как в свободном виде, так и в виде гликозида. Обработка агликона пентаоксидом фосфора приводит к ангидропроизводному (**26б**). Мармесин подвергается электрофильному замещению в положение 3 [42], как и описанные выше 4′,5′-дигидрофурокумарины. Как показал синтез из оптически чистого производного дигидробензофурана (**28**), (+)-мармесин имеет 5′-(*S*)-конфигурацию [43]. Ангулярное соединение дигидрооросселол (колумбианетин) (**27**) обнаружен в природе в виде эфира тиглиновой кислоты и глюкозида. Деструкция пронового цикла озонолизом и сопоставление полученного продукта с тубовой кислотой [продуктом деградации ротенона (разд. 18.5.5)] позволили установить, что дигидрооросселол имеет (*S*)-конфигурацию [44]. Рацемические гидроксиизопропилдигидрофурокумарины могут быть получены действием пероксикислоты на соответствующие диметилаллилзамещенные гидроксикумарины (схема 12). В присутствии следов минеральной кислоты предполагаемый эпоксидный интермедиат циклизуется с образованием пиранокумарина ломатина (**29**) [45, 46]. Последний легко подвергается катализируемой кислотой дегидратации и перегруппировывается в изопропилфурокумарин (**2в**) [47]. При действии метоксида натрия сложные эфиры атамантин (**30а**) и архангелицин (**30б**)

подвергаются интересному превращению (схема 13). При нагревании реакционной смеси от соединения (**31**) отщепляется молекула метанола и образуется кумаровая кислота наряду с производным кумарина и другими продуктами [48].

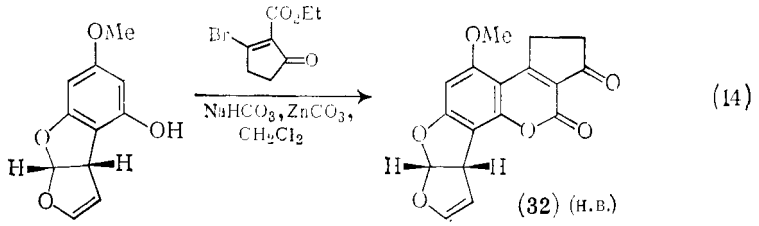


(12)

(13)

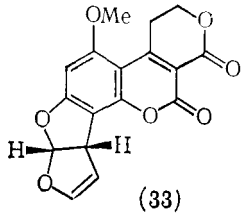
Афлатоксины представляют собой группу высокотоксичных и канцерогенных метаболитов плесневых грибков; они были выделены, главным образом, из культур *Aspergillus* и *Penicillium*

Афлатоксины B_1 (32) и G_1 (33) являются типичными представителями этой группы бисфурокумаринов [49]. Описан элегантный полный синтез афлатоксина B_1, на последней стадии которого используется новый метод синтеза кумарина (схема 14). Эта стадия катализируется солями цинка или магния, что обусловлено, вероятно, образованием хелатированного β-дикетонного интермедиата (34). Афлатоксин G_1 получен аналогично с использованием соответствующего бромпиранона [50]. Афлатоксины структурно и биосинтетически родственны группе бисфуроксантонов, выделенных из грибков, примером которых может служить стеригматоцистин (35) [49].

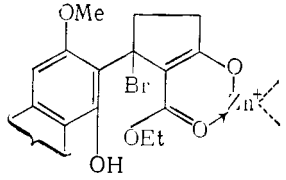


(14)

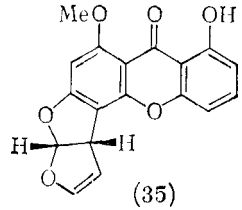
(32) (н.в.)



(33)



(34)

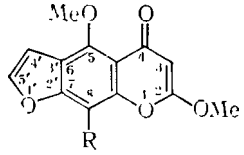


(35)

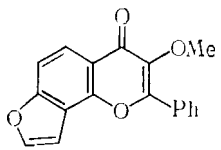
18.5.2. ФУРОХРОМОНЫ

18.5.2.1. Введение

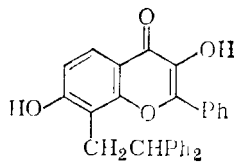
Фурохромоны [1, 2] представляют собой относительно небольшую группу природных соединений. К ним относятся, например, келлин (**36а**) и виснагин (**36б**), а также фурофлавон каранин (**37**). Некоторые фурохромоны проявляют интересную физиологическую активность; в частности, келлин является спазмолитическим средством и препаратом, расширяющим коронарные сосуды [51]. 2-Метилфурохромоны могут быть обнаружены по глубокой фиолетовой окраске, появляющейся при действии на них водного раствора щелочи [52].



(36а) R = OMe
(36б) R = H



(37)

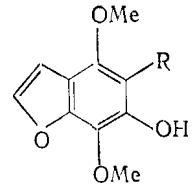


(38)

18.5.2.2. Химические свойства фурохромонов

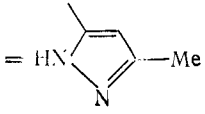
Поскольку γ-пироновый цикл фурохромонов проявляет слабоосновные свойства, келлин образует при действии хлорной кислоты оранжевый кристаллический перхлорат [2]. Фурановый цикл расщепляется хлоридом алюминия в бензоле; каранин (**37**) при этом превращается в производное флавона (**38**) [17]. Простые фурохромоны при действии щелочного раствора пероксида водорода превращаются в фурандикарбоновую-2,3 кислоту; в случае келлина может быть выделена с хорошим выходом промежуточная гидроксикарбоновая кислота (**39а**). При действии хромовой кислоты расщепляется фурановый цикл и образуется гидроксиформилхромон (**40а**) [11]. Восстановление келлина алюмогидридом лития приводит к ацилбензофурану (**39б**); если восстановление проводится при низкой температуре, может быть выделен промежуточно образующийся фурохроманон. Гидрирование келлина над платиновым катализатором приводит к восстановительному расщеплению фуранового цикла с образованием 7-гидрокси-6-этилхромона (**40б**). Однако гидрирование над палладием на сульфате бария дает 2,3,4′,5′-тетрагидропроизводное келлина [53].

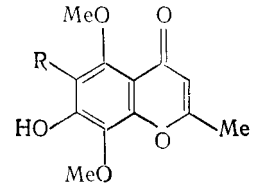
При обработке келлина горячим раствором щелочи расщепляется γ-пироновый цикл и образуется ацетилгидроксибензофуран (**39в**) [5]. При тщательно контролируемых условиях может быть выделен промежуточный β-дикетон (**39г**). Первичные амины также вызывают расщепление γ-пронового цикла вследствие присоединения по Михаэлю к системе енона и образования енаминов (**39д**). При осторожной обработке кислотой этих енаминов или β-дикетона (**39г**) вновь выделяется келлин [54]. В обычных условиях конденсации с гидразином из келлина получается производное пиразола (**39е**) или его таутомер; аналогично, при взаимодействии с гидроксиламином образуется соответствующее производное изоксазола.



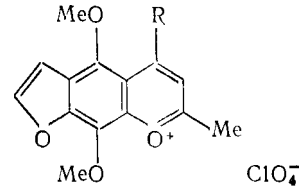
(**39а**) R = CO_2H
(**39б**) R = $CO(CH_2)_2Me$
(**39в**) R = COMe
(**39г**) R = $COCH_2COMe$

(**39д**) R = COCH=CMeNHR

(**39е**) R = 



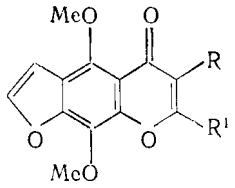
(**40а**) R = CHO
(**40б**) R = Et



(**41**)

Однако при проведении этих конденсаций в тщательно высушенных растворителях келлин дает азин и оксим, соответственно [55]. Реагенты Гриньяра присоединяются к карбонильной группе келлина; обработка полученной при этом реакционной смеси хлорной кислотой приводит к солям фурохромилия (**41**) [56].

Диметоксифурохромон (**42а**) при взаимодействии с формальдегидом в присутствии гидрохлорида диметиламина дает ожидаемый продукт конденсации Манниха (**42б**). 2-Метилфурохромоны в сходных условиях конденсируются с тремя эквивалентами формальдегида; келлин образует аммониевую соль (**43**). β-Дикетон (**39г**) дает в условиях реакции Манниха «ожидаемый» продукт (**42в**) [57]. В присутствии оснований келлин легко конденсируется с ароматическими альдегидами. 2-Стирилзамещенные (**42г**) вступают с диенофилами в реакцию Дильса — Альдера [58].

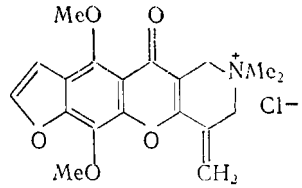


(42а) $R = R^1 = H$

(42б) $R = CH_2NMe_2$, $R^1 = H$

(42в) $R = CH_2NMe_2$, $R^1 = Me$

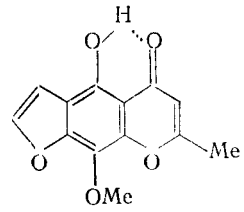
(42г) $R = H$, $R^1 = CH{=}CHAr$



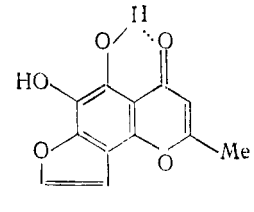
(43)

5-Метоксифурохромон виснагин (**36б**) при кипячении с хлороводородной кислотой легко деметилируется. При аналогичной обработке келлина происходит частичный гидролиз с образованием (**44**) [54]. Подобные 5-гидроксипроизводные нерастворимы в водных растворах щелочей; благодаря наличию водородной связи между гидроксигруппой и карбонильной группой пиронового кольца они устойчивы в обычных условиях метилирования. Избирательное деметилирование 5-метоксигруппы келлина происходит также при действии тиофенолов в присутствии пиперидина [16] или при действии иодида калия в муравьиной кислоте [54]. При полном деметилировании келлина действием кипящей концентрированной иодоводородной кислоты происходит скелетная перегруппировка и образуется ангулярный фурохромон (**45**). Это превращение является примером перегруппировки Вессели — Мозера, при которой происходит раскрытие γ-пиронового кольца и рециклизация с образованием термодинамически более стабильного продукта. При аналогичной обработке иодоводородной кислотой фурохромона (**46**) также образуется соединение (**45**); при этом происходит раскрытие и рециклизация обоих гетероциклов [59]. Полное деметилирование

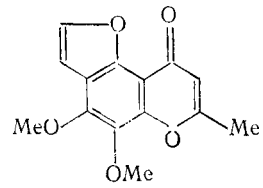
таких метоксифурохромонов, как келлин, можно осуществить действием иодида магния [60].



(44)



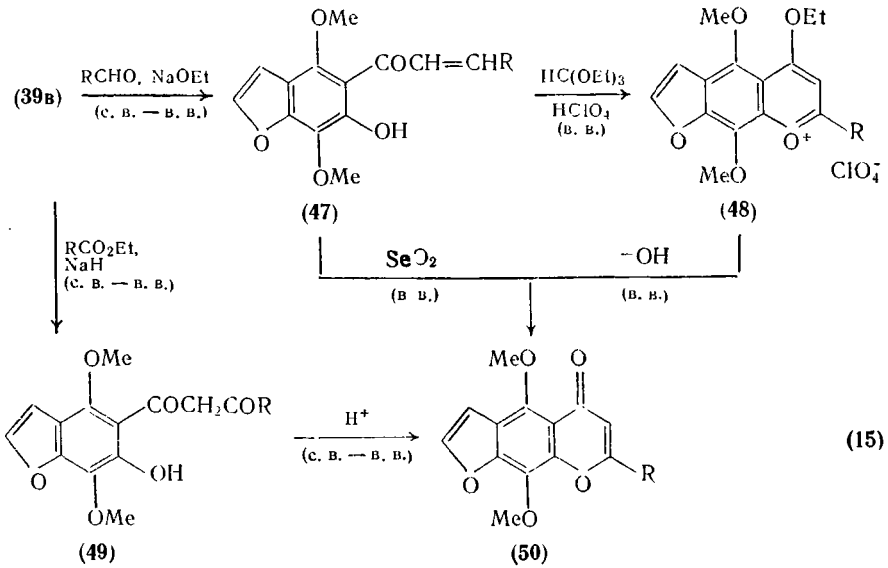
(45)



(46)

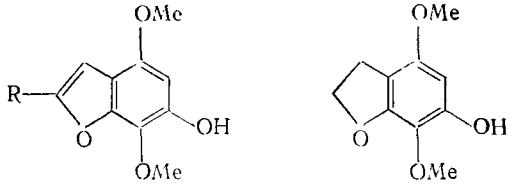
18.5.2.3. Методы получения фурохромонов

В качестве исходного вещества для синтеза различных 2-замещенных 5,8-диметоксифурохромонов был использован продукт деградации келлина — келлинон (**39в**). Конденсация келлинона с ароматическими альдегидами в присутствии оснований и последующая обработка диоксидом селена образовавшихся халконов (**47**) приводят к 2-арилфурохромонам (**50**) [61]. Другой вариант синтеза включает взаимодействие этих халконов с ортомуравьиным эфиром и хлорной кислотой, причем образующиеся перхлораты фурохромилия (**48**) при гидролизе дают с высоким выходом соответствующие фурохромоны [62]. Конденсацией келлинона со сложными эфирами и последующей циклизацией образовавшихся β-дикетонов (**49**) под действием кислот могут быть получены аналоги



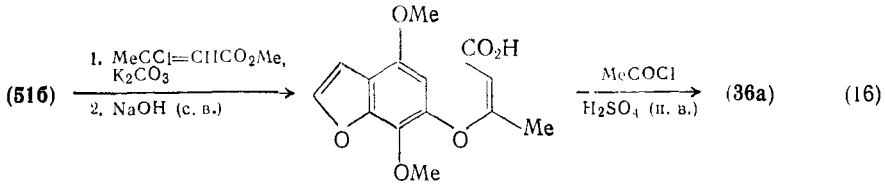
(15)

келлина [63] (схема 15). Именно этим путем был осуществлен полный синтез келлина. Келлинон был получен ацетилированием по Фриделю — Крафтсу защищенного 6-гидроксибензофурана (**51а**) с последующим омылением и термическим декарбоксилированием, а также реакцией Геша дигидробензофурана (**52**) с ацетонитрилом и хлоридом цинка с последующим дегидрированием полученного продукта [64]. Аналогичными способами получены и другие фурохромоны [65]. Для синтеза фурохромонов используют также гидроксибензофураны с вицинальной ацетильной группой, которые были получены из ацетоксибензофуранов с помощью перегруппировки Фриса [66]. Заключительные стадии одного из более новых полных синтезов келлина [67] приведены на схеме (16).



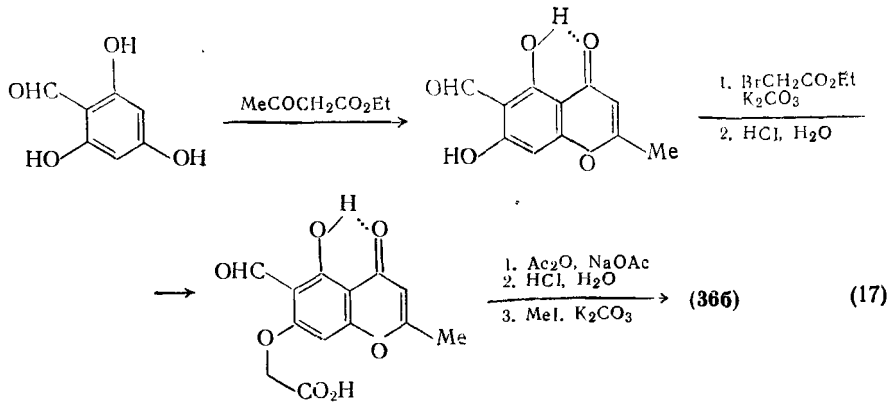
(**51а**) R = CO_2Me (**52**)

(**51б**) R = H

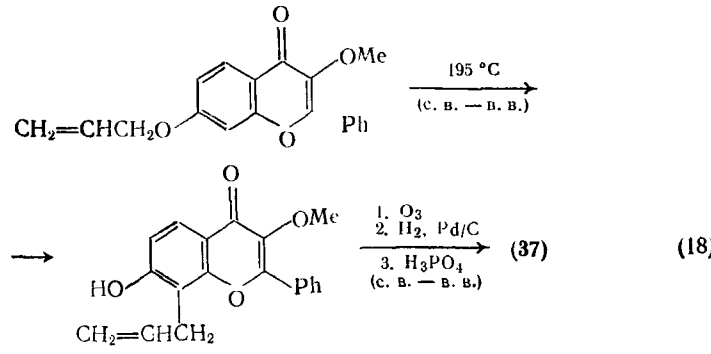


(16)

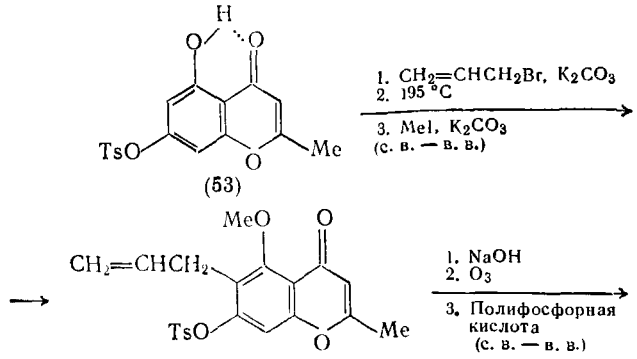
Фурохромоны могут быть получены также из соответствующих гидроксихромонов, содержащих вицинальную формильную или аллильную группу, методами, используемыми для синтеза фурокумаринов. Введение формильного заместителя в молекулу гидроксихромона часто трудно провести с хорошим выходом; это затруднение было преодолено в полном синтезе виснагина (схема 17) благодаря использованию в качестве исходного соединения формилфлороглюцина [68]. Перегруппировка Кляйзена 7-аллилоксихромона приводит преимущественно к 8-аллилзамещенному изомеру. Таким путем был осуществлен синтез карапина (схема 18). Синтезирован также линеарный фурохромон виснагин (схема 19). Исходный тозилат (**53**) был получен тозилированием 5,7-дигидрокси-2-метилхромона, в котором гидроксигруппа в положении 5 защищена благодаря образованию внутримолекулярной водородной связи [69]. Примером использования гидроксиаллильных производных для получения фурохромонов является синтез фурохромона (**46**) [59].



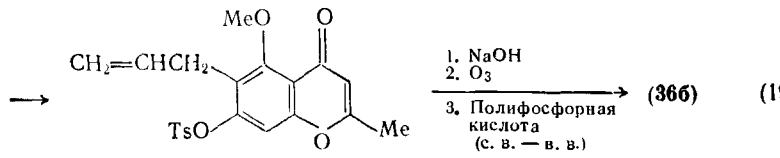
(**36б**) (17)



(**37**) (18)



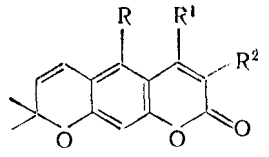
(**53**)



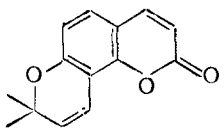
(**36б**) (19)

18.5.3. ХРОМЕНОПИРОНЫ

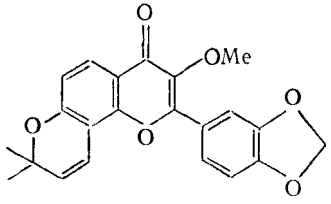
Среди природных соединений широко распространена система 2,2-диметилхромена. Мы ограничимся здесь кратким рассмотрением родственной ей хроменопироновой системы. Простейшими примерами этой системы являются линеарный кумарин ксантилетин (**54а**) и его ангулярный изомер сеселин (**55**) [1]. Из многих известных более сложных производных можно упомянуть флавон понгахромен (**56**) [70] и изофлавон робустовую кислоту (**54б**) [71]



(54а) $R = R^1 = R^2 = H$
(54б) $R = OMe$, $R^1 = OH$, $R^2 = n\text{-}MeOC_6H_4$
(54в) $R = OMe$, $R^1 = R^2 = H$

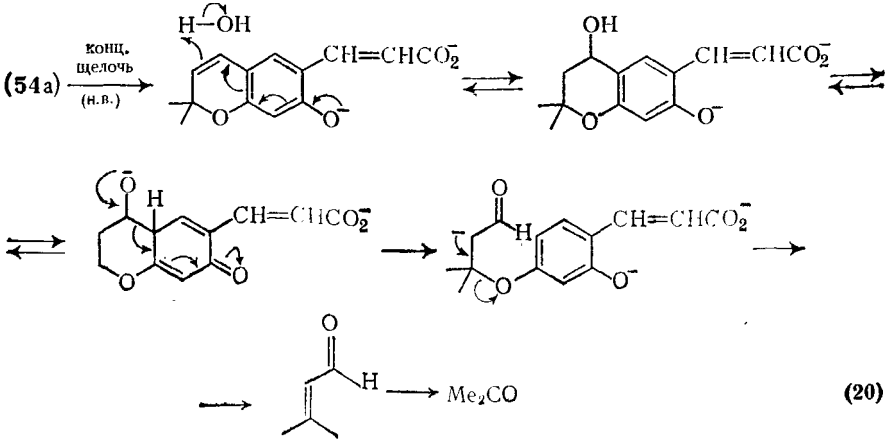


(55)



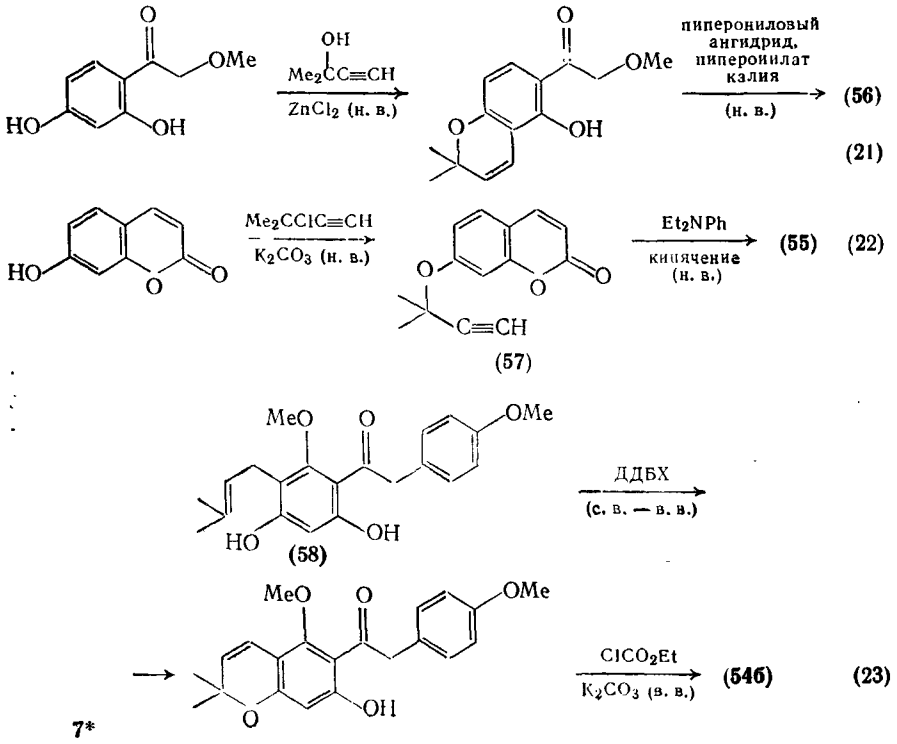
(56)

Каталитическое гидрирование типичного хроменопирона ксантилетина приводит к соответствующему хроманопирону. При перманганатном окислении или озонолизе ксантилетина расщепляется пирановое кольцо, причем при соблюдении предосторожностей может быть выделен 7-гидрокси-6-формилкумарин. При действии тетраоксида осмия образуется *цис*-гликоль по месту двойной связи пиронового кольца. Обработка ксантилетина концентрированным раствором щелочи приводит к образованию наряду с другими продуктами ацетона. Этот, на первый взгляд, неожиданный результат оказывается общим и лучше всего может быть объяснен превращением (схема 20), в котором ацетон возникает в результате ретроальдольного расщепления 3-метилбутен-2-аля. Диметилхроменопироны при действии щелочного раствора пероксида водорода претерпевают расщепление пиронового кольца; из реакционной смеси могут быть выделены гидроксихроменкарбоновые кислоты



(20)

В последнее время разработаны хорошие методы построения хроменопироновой системы [4]. Осуществлен синтез понгахромена (56) с суммарным выходом 0,1 % (схема 21); попытка прямого построения диметилпиранового кольца на соответствующем флавоне не удалась [70]. Использованный в синтезе понгахромена метод создания пиранового кольца был впервые предложен Шпетом в 30-х годах; в настоящее время он заменен более новым вариантом (схема 22). В приведенном на этой схеме примере образуется исключительно ангулярный сеселин (55) [72]. Хорошим методом синтеза диметилхроменовой системы является окислительная циклизация *о*-3,3-диметилаллилфенолов, как показано на примере синтеза робустовой кислоты (54б) (схема 23) [71]. Вызываемая дихлордицианобензохиноном (ДДБХ) циклизация должна включать перегруппировку Коупа промежуточного *о*-хинонметида. В рассматриваемом случае необходимое исходное соединение (58) было получено с примесью изомерного продукта катализируемой трифторидом бора реакцией 2-метилбутен-3-ола-2 с соответствующим фенолом [71]; более длинным, но, как правило, лучшим путем синтеза таких *о*-пренилфенолов является частичное восстановление простых арилпропаргиловых эфиров типа (57) в соответствующие арилаллиловые эфиры и затем перегруппировка по Кляйзену [73].

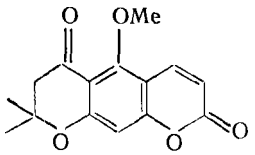


(21)

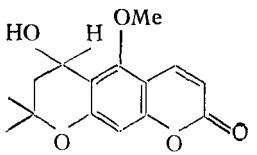
(22)

(23)

Производное хроманона (**59а**) в результате восстановления борогидридом натрия до спирта (**59б**) и дегидратации последнего в мягких условиях в присутствии кислоты было превращено в ксантоксилетин (**54в**) [74]. Дегидратация может быть проведена различными методами, включая возгонку целевого продукта по мере его образования при взаимодействии спирта (**59б**) с гидросульфатом натрия. Исходный хроманон (**59а**) получают конденсацией хлорангидрида 3-метилбутен-2-овой кислоты с соответствующим фенолом или метиловым эфиром фенола в присутствии кислоты Льюиса [1, 4].



(59а)

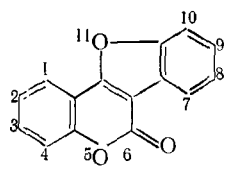


(59б)

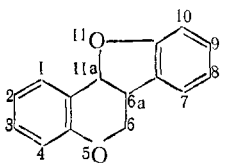
18.5.4. КУМАРОНОКУМАРИНЫ, КУМАРАНОХРОМАНЫ И РОДСТВЕННЫЕ СИСТЕМЫ

18.5.4.1. Введение

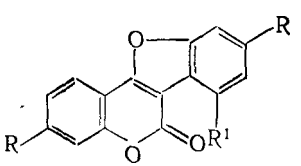
Кумаронокумарины и кумаранохроманы представляют собой изофлавоноиды, которые были выделены, главным образом, из растений, относящихся к подсемейству Papilionaceae семейства Leguminosae [1, 2, 75]. В основе структур этих двух групп соединений лежат скелеты «куместана» (**60**) и «птерокарпана» (**61**), соответственно. Природные куместаны обнаружены, главным образом, в клевере и люцерне. Интерес к этим соединениям вызван, по крайней мере частично, тем, что куместрол (**62а**) и его синтетический аналог (**62б**) проявляют эстрогенную активность [76]. Родственные птерокарпаны по традиции связывают с красным деревом, относящимся к роду *Pterocarpus*, хотя теперь очевидно, что они широко распространены среди растений семейства Leguminosae. Типичными представителями этой группы являются птерокарпин (**63а**) и гомоптерокарпин (**64**). Некоторые производные птерокарпана [77], особенно писатин (**63б**) и фазеолин (**65**) [78], являются фитоалексинами, т. е. противогрибковыми агентами, продуцируемыми растением для защиты от грибковой инфекции.



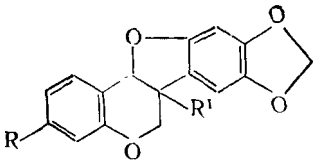
(60)



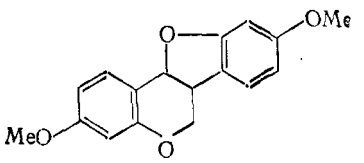
(61)



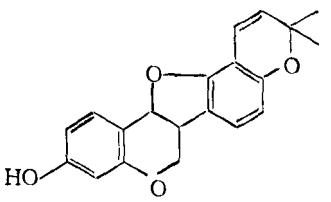
(62а) R = OH, R^1 = H
(62б) R = R^1 = OH
(62в) R = OMe, R^1 = H



(63а) R = OMe, R^1 = H
(63б) R = OMe, R^1 = OH
(63в) R = O-глюкозил, R^1 = H



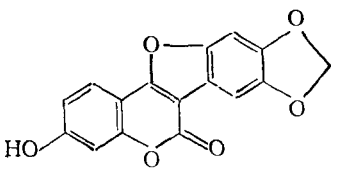
(64)



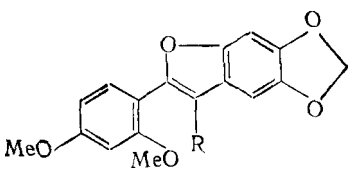
(65)

18.5.4.2. Химические свойства

α-Пироновый цикл в системе куместана легко раскрывается при действии водных растворов щелочей. Например, обработка медикагола (**66**) щелочным раствором диметилсульфата приводит к сложному эфиру (**67а**). Термическое декарбоксилирование карбоновой кислоты, полученной из (**67а**), дает производное бензофурана (**67б**) [79]. Дальнейшая деградация может быть проведена с помощью окислительного расщепления двойной связи в фурановом кольце и гидролиза получающегося при этом сложного эфира. Такая последовательность была использована для определения строения некоторых природных куместанов [2].



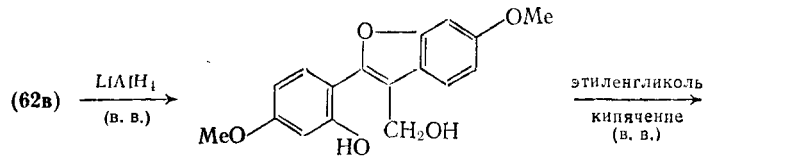
(66)



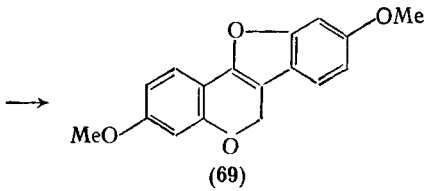
(67а) R = CO_2Me
(67б) R = H

Алюмогидрид лития вызывает восстановительное расщепление α-пиронового цикла системы куместана (схема 24). Производное бензофурана (**68**) циклизуется при нагревании с образованием кумаронохромена (**69**) [80], который может быть получен и непосредственной обработкой исходного куместана *дибораном* [81]. Кумаронохромен (**69**) может быть окислен до исходного куместана (**62в**) с низким выходом. При действии тритилперхлората соединение (**69**) превращается в хромилиевую соль (**70**), а при гидрогенолизе — в 3-арилхроман (**71**), который может быть получен также

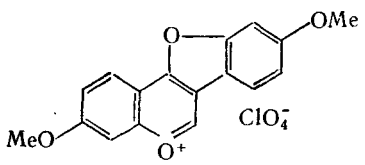
гидрогенолизом гомоптерокарпина (**64**) [80]. Кумаронохромены типа (**69**) при каталитическом восстановлении могут превращаться в соединения, имеющие ядро птерокарпана, что является одним из путей синтеза этой системы [82]. Подобное гидрирование должно давать *цис*-птерокарпановую систему, так что синтез природных птерокарпанов этим путем может служить доказательством *цис*-6а,11а-конфигурации таких соединений.



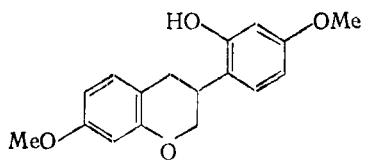
(68)



(69) (24)

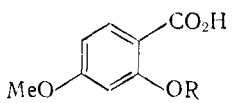


(70)



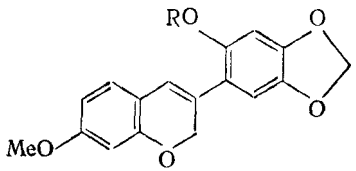
(71)

При действии перманганата калия гомоптерокарпин (**64**) превращается в карбоновые кислоты (**72а**) и (**72б**), а при дегидрировании над палладием при высокой температуре — в 3-анизил-7-метоксикумарин. Механизм этой перегруппировки неясен [80]. Птерокарпин при действии кислоты в мягких условиях превращается в производное хромена (**73а**), ацетат которого (**73б**) при действии гетраоксида осмия и последующем катализируемом основанием гидролизе образовавшегося эфира осмиевой кислоты превращается в рацемический писатин (**63б**) [83]. Писатин и другие 6а-гидроксиптерокарпаны при обработке кислотами легко образуют 6а,12а-ангидропроизводные.



(72а) R = H

(72б) R = CH_2CO_2H



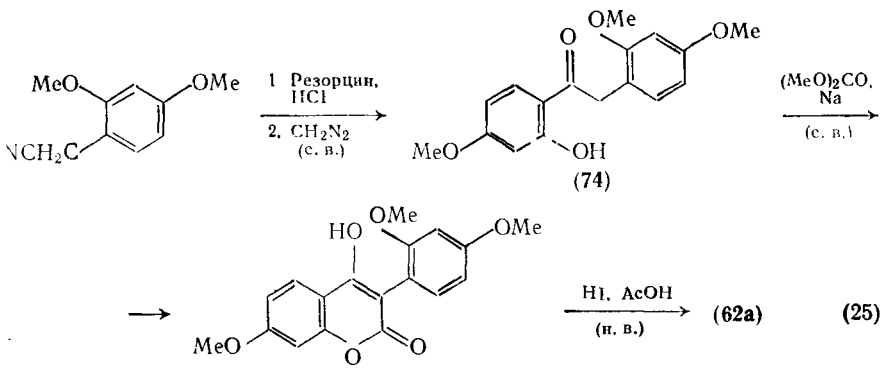
(73а) R = H

(73б) R = Ac

Была определена абсолютная конфигурация гликозида ряда птерокарпана — трифолирицина (**63в**). При гидрогенолизе его тетраацетата образуется 3-арилхроман, в котором сохранен хиральный центр в положении 6а. Последующий озонолиз этого продукта дает (2*S*)-2-гидроксиметилбутандиовую кислоту. Таким образом, гликозид (**63в**) имеет (6а*R*)-конфигурацию и по известному «*цис*-правилу» должен иметь также и (11а*R*)-конфигурацию [84]. Предполагают, что природные левовращающие птерокарпаны имеют (6а*R*,12а*R*)-конфигурацию [84]; для установления абсолютной конфигурации этих соединений более полезные данные дает метод дисперсии оптического вращения [85].

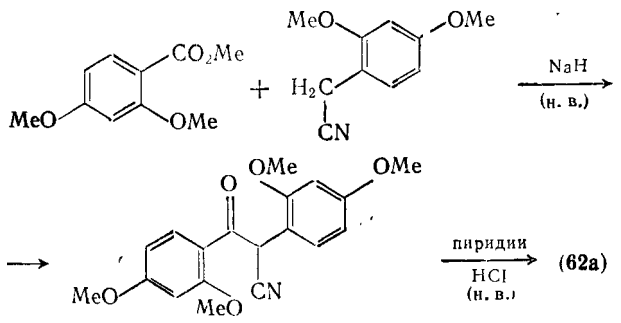
18.5.4.3. Методы получения

Куместаны могут быть синтезированы различными путями. Так, при синтезе куместрола (**62а**) (схема 25) производное диметоксидезоксибензоина образующееся по реакции Геша, превращают в триметоксипроизводное (**74**). Свободный фенольный гидроксил в этом соединении защищен от метилирования наличием внутримолекулярной водородной связи с карбонильной группой. Соединение (**74**) превращают в 3-арил-4-гидроксикумарин, при деметилировании которого действием иодоводорода одновременно идет циклизация в куместрол. Конденсацию соединения (**74**) с образованием 3-арил-4-гидроксикумарина удобнее проводить действием метилхлорформиата [86]. Необходимые производные дезоксибензоина можно получить также щелочным гидролизом соответствующих изофлавонов [87]. Куместрол может быть получен и другим методом, но с несколько более низким суммарным выходом [88] (схема 26), что однако компенсируется меньшим числом стадий [88, 89].



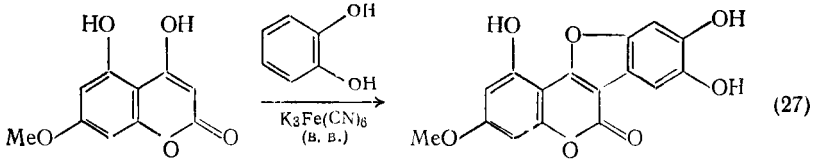
(25)

Наилучший метод синтеза 8,9-дигидроксикуместанов показан на примере получения веделолактона (схема 27). Механизм этой исключительно эффективной реакции должен включать окисление пирокатехина в *о*-бензохинон, присоединение последнего по нуклеофильному положению 3 4-гидроксикумарина (**75**), окисление образовавшегося продукта до замещенного *о*-бензохинона и циклизацию

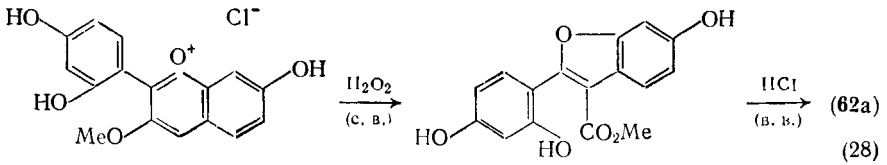


(62a) (26)

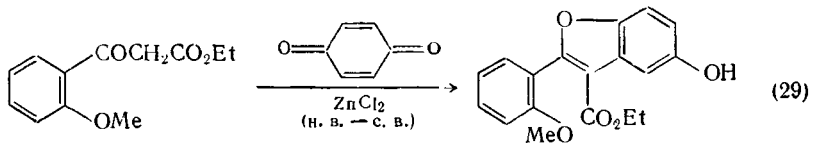
путем внутримолекулярного присоединения по Михаэлю с участием гидроксигруппы в положении 4 хинонового фрагмента [90]. Можно использовать и другие окислители, например периодат калия, или электрохимическое окисление [91]. Легкость селективного метилирования 4,5,7-тригидроксикумарина с образованием 7-метоксизамещенного (**75**) под действием диметилсульфата в присутствии щелочи является еще одним примером защиты фенольного гидроксила благодаря образованию внутримолекулярной водородной связи. Другой интересный синтез производных куместана основан на сужении цикла при окислении солей 2-арилхромилия пероксидом водорода (схема 28). Необходимое исходное соединение легко получают стандартными методами [92].



(27)



(62a) (28)

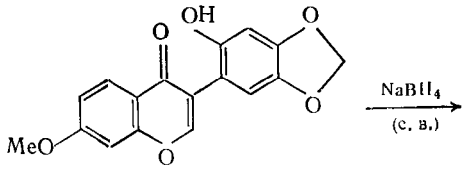


(76) (29)

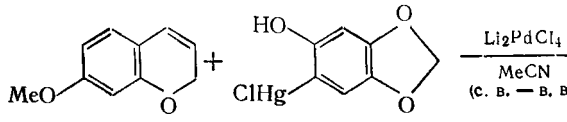
Производные 8-гидроксикуместана получаются с хорошими выходами деметилированием — циклизацией в присутствии гидрохлорида пиридина замещенных бензофуранов, например (**76**), который

может быть получен по схеме (29) [93]. Куместаны могут быть получены с низким выходом окислением 3-арил-2′-гидроксикумаринов действием тетраацетата свинца [94].

Пути синтеза системы птерокарпана разработаны хуже. Выше уже упоминался один из этих путей — каталитическое восстановление 6a,11a-дегидроптерокарпанов, получаемых из производных куместана. Альтернативный метод заключается в восстановлении соответствующего 2′-гидроксиизофлавона действием борогидрида натрия и последующей циклизацией образовавшегося гидроксихромана; в качестве примера приведен синтез рацемического птерокарпина [95] (схема 30). Очень привлекательный и эффективный синтез птерокарпина представлен на схеме (31). Необходимое производное хлормеркурфенола легко получается из 3,4-(метилендиокси)фенола последовательной обработкой ацетатом ртути(II) и хлоридом натрия [96].



(63a) (30)

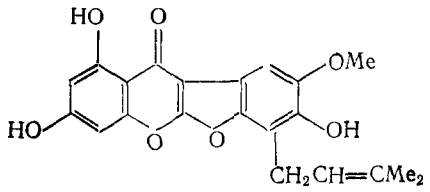


(63a) (31)

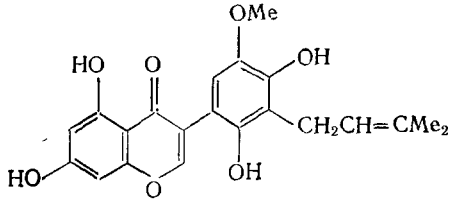
18.5.4.4. Кумаронохромоны

Эти системы недостаточно широко изучены, что, вероятно, объясняется малым числом известных природных соединений такого типа. В ИК-спектре единственного в своем роде изофлаваноида лизетина (**77**) имеется полоса поглощения карбонильной группы с $\nu_{макс}$ 1693 $см^{-1}$; изомерная куместановая система, напротив, характеризуется $\nu_{макс}$ 1700—1740 $см^{-1}$. При действии щелочи на три-*O*-метилпроизводное лизетина в результате сопряженного присоединения гидроксид-иона к пироновому циклу получается соответствующий 3-арил-4-гидрокси-5,7-диметоксикумарин. Лизетин синтезирован окислением изофлавона (**78**) трикалийгексацианоферратом [97]. Изомерный скелет кумаронохромона получен катализируемой основанием циклизацией кетоэфира (**79**) с последующей

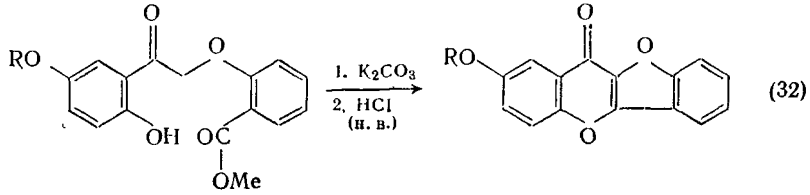
циклизацией образовавшегося кумаранона-3 в присутствии кислоты (схема 32) [98].



(77)



(78)



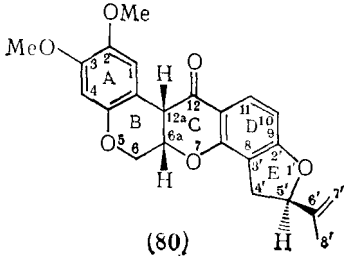
(32)

(79)

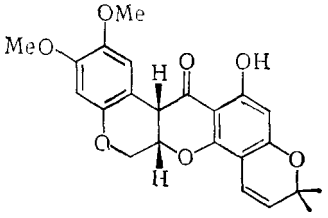
18.5.5. ХРОМАНОХРОМАНОНЫ (РОТЕНОИДЫ)

18.5.5.1. Введение

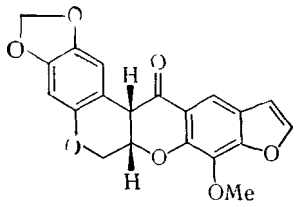
Ротеноиды представляют собой группу сложных изофлавоноидов, структурной основой которых является система хроманохроманона. О разнообразии структур этих природных соединений можно судить по типичному «ангулярному» ротеноиду ротенону (**80**), α-токсикаролу (**81**) и «линеарному» пачирризону (**82**). Простейшим из известных природных ротеноидов является тетрациклический мундусерон (**83а**). Ротенон и его аналоги содержатся в корнях ряда растений подсемейства Papilionacea, относящегося к семейству Leguminosae; наиболее важными источниками являются растения, относящиеся к родам *Derris*, *Lonchocarpus*, *Tephrosia* и *Mundelea*. Ротеноиды вызывают паралич у рыб и проявляют высокую инсектицидную активность [99]. Препараты, содержащие ротеноны, часто используют в качестве инсектицидов.



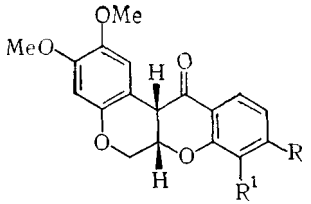
(80)



(81)



(82)

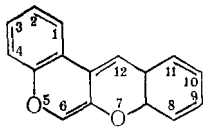


(83а) R= OMe, R^1= H

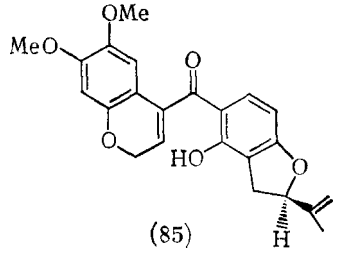
(83б) R= OH, R^1= $CH_2CH{=}CMe_2$

(83в) R= OH, R^1= $CH_2CH_2CHMe_2$

Типичным представителем этой группы соединений является ротенон (**80**). Хотя ротенон является одним из наиболее сложных представителей этих соединений, он оказался первым хорошо изученным ротеноидом. Правильная структура ротенона была предложена в 1932 г. независимо друг от друга несколькими исследователями, однако вплоть до 1961 г. детали его стереохимии не были выяснены [100]. Ранние исследования в этой области обобщены в обзорах [1, 2, 75, 101]. Для ротеноидов предложена «полусистематическая» номенклатура, основанная на скелете «ротоксена» (**84**) [100].



(84)

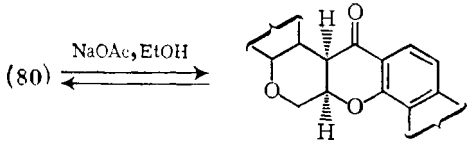


(85)

18.5.5.2. Химические свойства ротеноидов

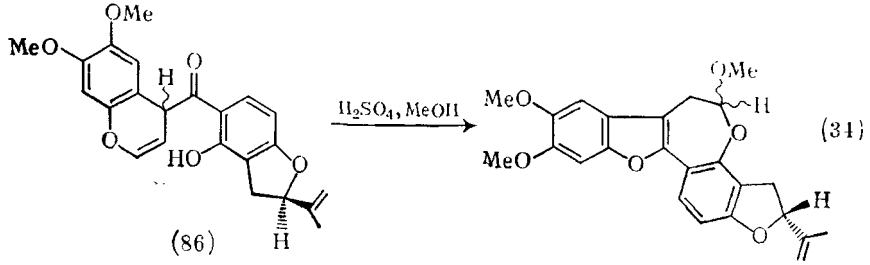
Ротенон представляет собой бесцветное кристаллическое вещество, проявляющее полиморфизм. При осторожной обработке основанием устанавливается равновесие ротенона с его диастереоизомером, 6а,12а-эпиротеноном (схема 33). Это взаимопревращение протекает через промежуточное образование Δ^3-хромена (**85**). Равновесие (**80**) ⇄ (**85**) напоминает равновесие флаванон — халкон, однако в отличие от халконов дегидроротенол (**85**) не стабилизирован сопряжением и потому его трудно выделить [102]. «Ангулярные» 11-гидроксиротеноиды, например α-токсикарол (**81**), при действии оснований легко дают равновесные смеси с их рацемическими «линеарными» аналогами, что происходит вследствие аналогичного рассмотренному выше раскрытия кольца С и последующего замыкания цикла с участием гидроксигруппы в положении 11 [102, 103]. При взаимодействии растворов ротенона в щелочах с

гидроксиламином через промежуточное образование оксима дегидроротенола (**85**) получается соответствующий изоксазолин. В нейтральной среде ротенон образует обычный оксим [102].



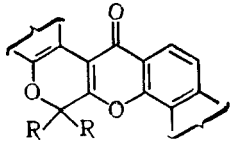
(33)

Из сильнощелочных растворов ротенона могут быть выделены стабильные диастереоизомерные Δ^2-хромены (**86**). При обработке (**86**) влажным карбонатом натрия устанавливается равновесие с Δ^3-хроменом (**85**), который рециклизуется в ротенон [102]. При действии на (**86**) серной кислоты в метаноле (схема 34) вследствие катализируемого кислотой раскрытия пиранового цикла наблюдается интересная скелетная перегруппировка [104].

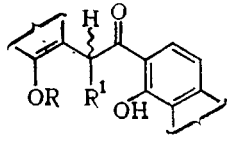


(34)

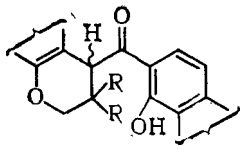
При действии диоксида марганца ротенон легко дегидрируется. Карбонильная группа образующегося 6a,12a-дегидроротенона (**87а**) нереакционноспособна; взаимодействие (**87а**) с водным раствором гидроксида калия через стадии сопряженного присоединения гидроксида и расщепления цикла в β-дикетонном интермедиате (**89а**) приводит к деррисовой кислоте (**88а**). Дальнейшее окисление дегидроротенона, лучше всего действием тетраацетата свинца, дает желтый ротенонон (**87б**). Последний при мягкой щелочной обработке превращается в бензофуран (**90**), а при действии щелочи в более жестких условиях дает щавелевую кислоту и дерритол (**88б**). Оба рассмотренных пути должны включать промежуточное образование β-дикетона (**88в**) [102]. Ротенонон был выделен из природных источников [105].



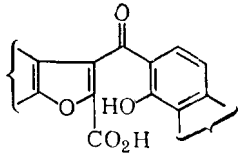
(87а) R = H
(87б) R_2 = O



(88а) R = CH_2CO_2H, R^1 = H
(88б) R = R^1 = H
(88в) R = H, R^1 = $COCO_2H$

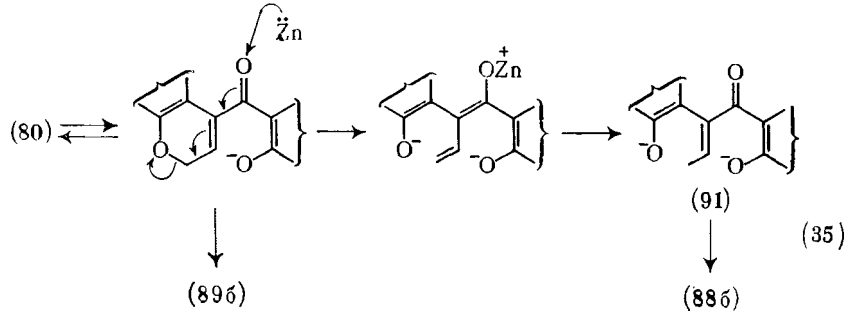


(89а) R_2 = O
(89б) R = H

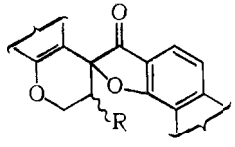


(90)

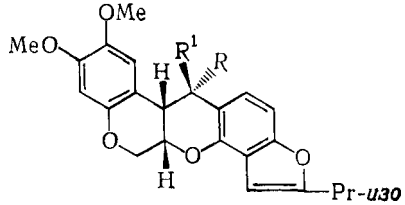
При действии цинка и щелочи ротенон превращается в ротенол (**89б**) и дерритол (**88б**) (схема 35). Образование дерритола происходит путем элиминирования ацетальдегида из интермедиата (**91**) по типу ретроальдольной реакции. Ротенол (**89б**) окисляется диоксидом марганца с образованием 6a,12a-дегидроротенона (**87а**) и спирокетона (**92а**); при восстановлении (**92а**) цинком со щелочью регенерируется ротенол [102]. При обработке ротенона щелочным раствором пероксида водорода через стадию катализируемого основанием эпоксидирования дегидроротенола (**85**) образуется гидроксиспирокетон (**92б**) [106].



(35)



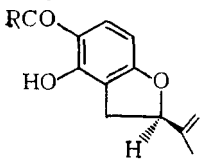
(92а) R = H
(92б) R = OH



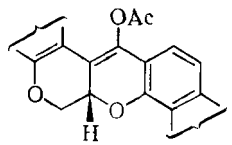
(93а) R, R^1 = O
(93б) R = OH, R^1 = H

Система хроманохроманона сама по себе устойчива к действию кислот. Например, действие кислоты на ротенон приводит только к изомеризации двойной связи в боковой цепи с образованием изоротенона (**93а**), очень напоминающего по свойствам ротенон. Каталитическое гидрирование ротенона в зависимости от условий дает либо 6′,7′-дигидроротенон, либо продукты расщепления фуранового цикла (**83б**) и (**83в**). Возможно также восстановление карбонильной группы [2].

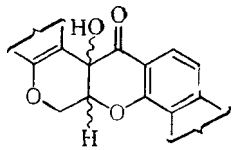
Стереохимия ротенона была определена Бюхи и сотр. в 1961 г. [100]. При продолжительном действии щелочи ротенон превращается в тубовую кислоту (**94а**), деградацией которой была получена (*R*)-3-гидрокси-2-метилпентановая кислота; таким образом, ротенон имеет (5′*R*)-конфигурацию. Взаимодействие 6′,7′-дигидроротенона с изопропенилацетатом в присутствии кислоты приводит к ацетату енола (**95**), деградация которого дает (*R*)-2,3-дигидроксипропановую кислоту, что свидетельствует о (6а*S*)-конфигурации ротенона. Для определения конфигурации третьего хирального центра (в положении 12а) ротенона (**80**) было проведено изящное доказательство *цис*-сочленения колец B и C. Давно известно, что конфигурация, соответствующая этому сочленению, термодинамически стабильна. Это следует из того, что при действии оснований из ротенона получается только одна пара диастереоизомеров — ротенон и эпиротенон, а из изоротенона — один рацемат, (±)-изоротенон. Восстановление изоротенона борогидридом натрия дает с высоким выходом неустойчивый к действию кислот спирт (**93б**), в котором, судя по ИК-спектру, имеется внутримолекулярная водородная связь. Рассмотрение молекулярных моделей показало, что только при *цис*-сочленении колец B и C в спирте (**93б**) возможна внутримолекулярная водородная связь между гидроксигруппой и атомом кислорода в кольце B (положение 5). Таким образом установлено *цис*-сочленение колец B и C и, следовательно, хиральный центр ротенона в положении 12а имеет (*S*)-конфигурацию [100]. Относительная и абсолютная конфигурации ротенона (**80**) подтверждены данными рентгеноструктурного исследования 8′-бромротенона [107].



(**94а**) R = OH
(**94б**) R = Cl



(**95**)



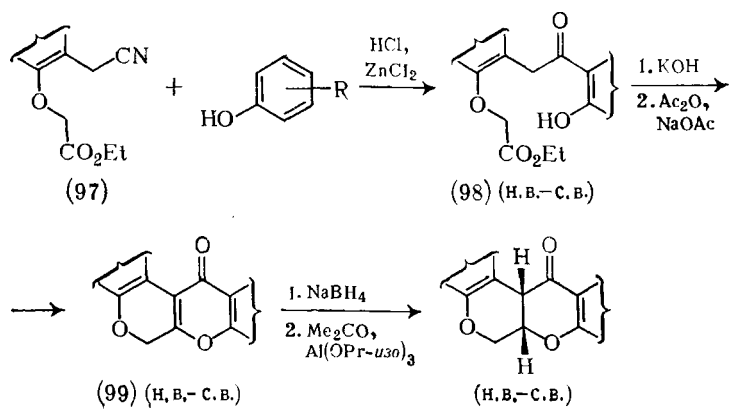
(**96**)

Для сопоставления абсолютных конфигураций других ротеноидов и ротенона использован метод дисперсии оптического вращения; все природные ротеноиды показывают положительный эффект Коттона и имеют одинаковую абсолютную стереохимию по центрам 6а и 12а [103, 108]. Для установления *цис*-сочленения циклов B и C в природных ротеноидах использовали спектроскопию ПМР. В ротеноидах с *цис*-сочленением циклов B и C сигнал протона в положении 1 имеет химический сдвиг, отличающийся приблизительно на 1 млн$^{-1}$ от химического сдвига соответствующего протона изомера с *транс*-сочленением, что обусловлено значительным дезэкранированием этого протона под воздействием карбонильной группы в последнем случае [109].

Окисление изоротенона воздухом в щелочной среде приводит к двум рацемическим 12а-гидроксипроизводным (**96**), которые отличаются только стереохимией сочленения колец B и C. Эти изоротенолоны устойчивы к действию диоксида марганца или щелочи, но под действием кислот дегидратируются с образованием 6а,12а-дегидроизоротенона. Их строение было изучено Кромби и Годином [106]. Из природных источников выделен ряд 12а-гидрокси- и 12а-метоксиротеноидов [105, 110].

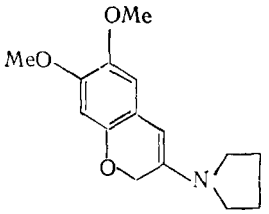
18.5.5.3. Методы получения ротеноидов

Синтез ротеноидов легко проводится по схеме (36). Синтез замещенных дезоксибензоинов (**98**) осуществляется с приемлемыми выходами конденсацией замещенных бензилцианидов (**97**) с соответствующими фенольными компонентами по Гешу, однако если используемые реагенты содержат чувствительные к действию кислот группы, то необходима защита этих групп. Далее сложные эфиры (**98**) гидролизуют; образовавшиеся кислоты циклизуются при действии уксусного ангидрида и ацетата натрия [111, 112]. Лучшие выходы на стадии циклизации получаются при использовании дициклогексилкарбодиимида [113, 114] или если сложные эфиры (**98**) обрабатывают этоксидом натрия [114] или карбонатом калия [115]. 6а,12а-Дегидроротеноид (**99**) восстанавливают борогидридом натрия и получаемый при этом замещенный *цис*-дигидробензиловый спирт снова окисляют [116]. Эта последовательность реакций была использована для полного синтеза некоторых ротеноидов, включая сам ротенон, поскольку дегидроротеноидные интермедиаты (**99**) и предшествующие им дезоксибензоинкарбоновые кислоты легко получаются в процессах описанных выше деградаций. Описанный Мияно и сотр. полный синтез ротенона [111] имеет два основных недостатка: суммарный выход рацемической дерриссовой кислоты (**88а**) слишком низок; полученную кислоту не удалось разделить на антиподы. В более удовлетворительном полном

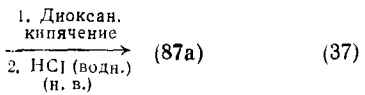


(**36**)

синтезе ротенона используют дегидроротенон, полученный конденсацией енамина (**100**) с хлорангидридом тубовой кислоты (**94б**) (схема 37) [117].

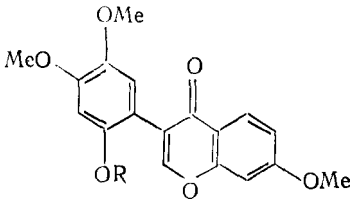


(**100**)

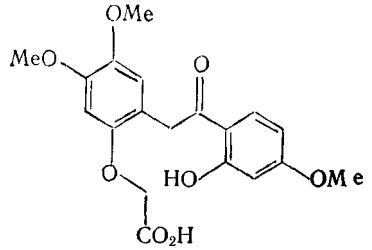


(**94б**) (**87а**) (37)

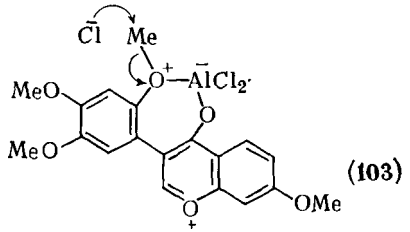
Источником дезоксибензоинкарбоновых кислот могут служить также природные или синтетические изофлавоны [118—120]. В полном синтезе мундусерона (**83а**) изофлавон (**101а**) под действием трихлорида алюминия деметилировался с высоким выходом, вероятно, через хелатированный интермедиат типа (**103**). Полученный при этом фенол (**101б**) был количественно превращен в сложный эфир (**101в**), гидролиз которого в присутствии основания привел к производному дезоксибензоина (**102**). Последнее было превращено в мундусерон описанным ранее способом [118].



(**101а**) R = Me
(**101б**) R = H
(**101в**) R = CH_2CO_2Me



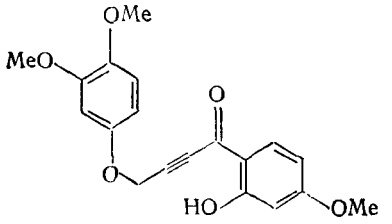
(**102**)



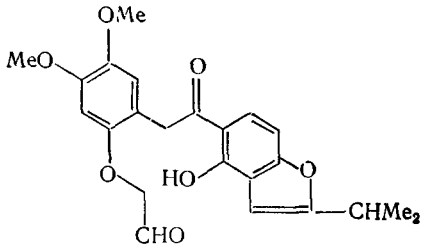
(**103**)

Описаны некоторые пути синтеза, исключающие построение дегидроротеноидной системы и, следовательно, последовательность восстановления и окисления (см. схему 36). Например, пиролиз кетона (**104**) приводит прямо к мундусерону [121], а нагревание дезоксибензоинового альдегида (**105**) в пиридине — к изоротенону

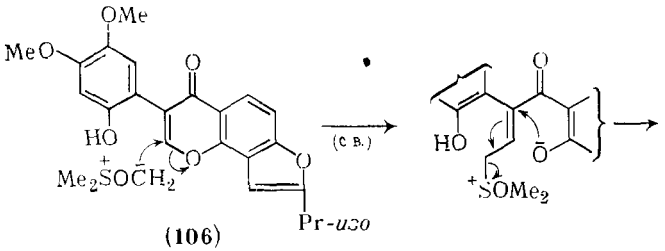
[122]. Наиболее интересный путь показан на примере синтеза изоротенона (схема 38). Сопряженное присоединение к изофлавону (**106**) 1 экв димегилсульфоксонийметилида с последующими расщеплением пиронового кольца и рециклизацией приводят к винилкумаранону (**107**). Последний изомерен изоротенону и превращается в него при нагревании в пиридине через промежуточные стадии хинонметида (**108**) и 6a,12a-дегидроизоротенола [123].



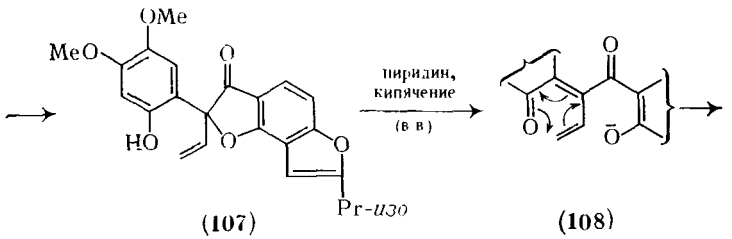
(**104**)



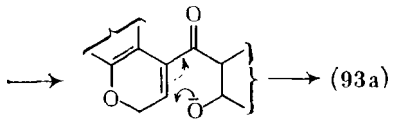
(**105**)



(**106**)



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



(**93а**) (38)

ЛИТЕРАТУРА

1 *W. B. Whalley, in* 'Heterocyclic Compounds' ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1961, vol. 7, p. 1 [*У. Б. Валли* — В кн.: Гетероциклические соединения./Под ред. Р. Эльдерфилда. М., Мир, 1965. Т 7, с. 7—154.].
2. *A. Mustafa*, in 'Heterocyclic Compounds', ed. A. Weissberger, Wiley-Interscience, London, 1967, vol. 23, p. 1.

3. *F. M. Dean*, 'Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds', Butterworths, London, 1963, p. 1.
4. *F. M. Dean*, in 'The Total Synthesis of Natural Products', ed. J. ApSimon, Wiley-Interscience, New York, 1973, vol. 1, p. 467.
5. *A. Schönberg, N. Badran, and N. A. Starkowsky*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 5438.
6. *A. I. Gray, R. D. Waigh, and P. G. Waterman*, J C. S. Chem. Comm., 1974, 632.
7. *M. W. Jarvis and A. G. Moritz*, Austral. J. Chem 1968, **21**, 2445.
8. *C. S. Barnes and J. L. Occolowitz*, Austral. J. Chem., 1964, **17**, 975.
9. *J. K. MacLeod and M. Nakayama*, Org. Mass Spectrometry, 1972, **6**, 293.
10. *M. E. Brokke and B. E. Christensen*, J. Org. Chem., 1958, **23**, 589.
11. *A. Schönberg, N. Badran, and N. A. Starkowsky*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 1019.
12. *S. Bhanu, T. R. Seshadri, and S. K. Mukerjee*, Indian J. Chem., 1975, **13**, 15 (Chem. Abs., 1975, **83**, 28 132).
13. *E. Späth and L Socias*, Ber., 1934, **67**, 59.
14. *A. F. Aboulezz, A. A. El-Attar, and M. A. El-Sockary*, Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 1973, **77**, 205 (Chem. Abs., 1973, **79**, 92 054).
15. *M. Murayama, H. Murai, K. Sempuku, and T. Suminokura*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1970, **18**, 2453 (Chem. Abs., 1971, **74**, 53 677).
16. *W. Asker, A. F. A. M. Shalaby, and S. M. A. Zayed*, J. Org. Chem., 1958, **23**, 1781.
17. *B. S. Joshi, K. D. Dabholkar, and D. H. Gawad*, Indian J. Chem., 1972, **10**, 567 (Chem. Abs., 1973, **78**, 29 547).
18. *M. E. Brokke and B. E. Christensen*, J. Org. Chem., 1959, **24**, 523.
19. *K. D. Kaufman, L. R. Worden, E. T. Lode, M. K. Strong, and N. C. Reitz*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 157.
20. *E. A. Abu-Mustafa and E. A. M. Elkhrisy*, J. Heterocyclic Chem., 1974, **11**, 1119.
21. *C. H. Krauch and S. Farid*, Chem. Ber., 1967, **100**, 1685.
22. *L. Musajo and G. Rodinghiero*, Photophysiology, 1972, **7**, 115.
23. *E. C. Horning and D. E. Reisner*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 3619.
24. *R. C. Esse and B. E. Christensen*, J. Org. Chem., 1960, **25**, 1565.
25. *D. K. Chatterjee and K. Sen*, J. Indian Chem. Soc., 1971, **48**, 387 (Chem. Abs., 1971, **75**, 76 641).
26. *R. T. Foster, A. Robertson, and A. Bushra*, J. Chem. Soc., 1948, 2254.
27. *S. Bhanu, T. Saroja, T. R. Seshadri, and S. K. Mukerjee*, Indian J. Chem., 1971, **9**, 380 (Chem. Abs., 1971, **75**, 48 943).
28. *L. P. Vettori, G. Auzzi, P. Papini, and F. Bruni*, Farmaco Ed. Sci., 1975, **30**, 754 (Chem. Abs., 1976, **84**, 43 896).
29. *C. Antonello*, Gazzetta, 1958, 88, 430.
30. *R. M. Naik and V. M. Thakor*, J. Org. Chem., 1957, **22**, 1696.
31. *Y. Kawase, M. Nakayama, and H. Tamatsukuri*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1962, **35**, 149.
32. *K. N. H. Pardanani, M. G. Parekh, and K. N. Trivedi*, J. Indian Chem. Soc., 1969, **46**, 1014 (Chem. Abs., 1970, **72**, 78 918).
33. *T. R. Seshardi and M. S. Sood*, Indian J. Chem., 1963, **1**, 291 (Chem. Abs., 1963, **59**, 12 773).
34. *V. K. Ahluwalia, T. R. Seshadri, and P. Venkateswarlu*, Indian J. Chem., 1971, **9**, 194 (Chem. Abs., 1971, 75, 5753)
35. *V. K. Ahluwalia and C. Prakash*, Indian J. Chem., 1975, **13**, 791 (Chem. Abs., 1975, **83**, 164 039).
36. *N. H. Pardanani and K. N. Trivedi*, Austral. J. Chem., 1972, **25**, 1537.
37. *K. D. Kaufman, W. E. Russey, and L. G. Worden*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 875.
38. *K. D. Kaufman*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 117.
39. *V. N. Dholakia and K. N. Trivedi*, J. Indian Chem. Soc., 1973, **50**, 813 (Chem. Abs., 1974, **81**, 152 056).
40. *J. K. MacLeod and B. R. Worth*, Tetrahedron Letters, 1982, 237.

41. *H. G. Floss*, Recent Adv. Ptytochem., 1972, **4**, 143.
42. *E. A. Abu-Mustafa and M. B. F. Fayez*, J Org Chem., 1961, **26**, 161.
43. *I. Harada, Y. Hirose, and M. Nakazaki*, Tetrahedron Letters, 1968, 5463.
44. *B. E. Nielsen and J. Lemmich*, Acta Chem. Scand., 1964, **18**, 2111.
45. *R. D. H. Murray, M. Sutcliffe, and P. H. McCabe*, Tetrahedron, 1971, **27**, 4901.
46. *W. Steck*, Canad. J. Chem., 1971, **49**, 2297.
47. *V. S. Kamat, G. K. Trivedi, and S. C. Bhattacharyya*, J. C. S. Perkin I, 1976, 1857.
48. *B. E. Nielsen and J. Lemmich*, Acta Chem. Scand., 1964, **18**, 932.
49. *J. C. Roberts*, in 'Progress in the Chemistry of Organic Natural Products', ed. W. Herz, H. Grisebach, and G. W. Kirby, Springer-Verlag, Vienna, 1974, vol. 31, p. 119.
50. *G. Büchi and S. M. Weinreb*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 746.
51. *E. E. Galal, A. Kandil, M. Abdel Latif, and T. Khedr*, J. Drug. Res., 1975, **7**, 145.
52. *M. M. Sidky and M. R. Mahran*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 4112.
53. *O. Dann and G. Volz*, Annalen, 1965, **685**. 167.
54. *A. Mustafa, M. M. Sidky, and M. R. Mahran*, Annalen, 1967, **704**, 182.
55. *R. Beugelmans and C. Morin*, Tetrahedron Letters, 1976, 2145.
56. *G. N. Dorofeenko, Yu. A. Zhdanov, and T. G. Soroka*. Zhur. obshchei Khim., 1967, **37**, 743 (Chem. Abs., 1967, **67**, 43 694) [*Г. Н. Дорофеенко, Ю. А. Жданов, Т. Г. Сорока*, ЖОХ, 1967, **37**, 793].
57. *F. Eiden and U. Rehse*, Chem. Ber., 1974, **107**, 1057.
58. *A. Schönberg, A. Mustafa, and G. Aziz*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 4576.
59. *S. Raychaudhuri, T. R. Seshadri, and S. K. Mukerjee*, Indian J. Chem., 1972, **10**, 1125 (Chem. Abs., 1973, **78**, 124 474).
60. *A. Schönberg and G. Aziz*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 3265.
61. *A. Schönberg, N. Badran, and N. A. Starkowsky*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 5390.
62. *G. N. Dorofeenko, V. V. Tkachenko, and V. V. Mezheritskii*, Khim. geterosikl. Soedinenii, 1973, 1020 (Chem. Abs., 1973, **79**, 126 348) [*Г. Н. Дорофеенко, В. В. Ткаченко, В. В. Межерицкий*, ХГС, 1973, 1020].
63. *A. Schönberg, N. Badran, and N. A. Starkowsky*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 5139.
64. *T. A. Geissman and T. G. Halsall*, J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 1280.
65. *P. K. Ramachandran A. T. Tefteller, G. O. Paulson, T. Cheng, C. T. Lin, and W. J. Horton*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 398.
66. *M. Nanbu, S. Yamaguchi, Y. Sugimasa, T. Miyaura, and Y. Kawase*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1975, **48**, 3423.
67. *O. Dann and H. G. Zeller*, Chem. Ber., 1960, **93**, 2829.
68. *M. M. Badawi and M. B. E. Fayez*, Tetrahedron, 1965, **21**, 2925.
69. *R. Anjena, S. K. Mukerjee, and T. R. Seshadri*, Tetrahedron, 1958, **3**, 230.
70. *S. K. Mukerjee, S. C. Sarkar, and T. R. Seshadri*, Tetrahedron, 1969, **25**, 1063.
71. *A. C. Jain and S M. Jain*, Tetrahedron, 1973, **29**, 2803.
72. *J. Hlubucek, E. Ritchie, and W. C. Taylor*, Austral. J. Chem., 1971, **24**, 2347.
73. *R. D. H. Murray, M. M. Ballantyne, and K. P. Mathai*, Tetrahedron, 1971, **27**, 1247.
74. *A. K. Ganguly, B. S. Joshi, V. N. Kamat, and A. H. Manmade*, Tetrahedron, 1967, **23**, 4777.
75. *E. Wong*, in 'Progress in the Chemistry of Organic Natural Products', ed. W. Herz, H. Grisebach, and A. I. Scott, Springer-Verlag, Vienna, 1970, vol 28, p. 1.
76. *A. L. Livingstone, E. M. Bickoff, R. E. Lundin, and L. Jurd*, Tetrahedron, 1964, **20**, 1963.
77. *R. L. Lyne, L. J. Multhein, and D. P. Leworthy*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 497.
78. *D. R. Perrin, C. P. Whittle, and T. J. Batterham*, Tetrahedron Letters, 1972, 1673.

79. *A. L. Livingstone, S. C. Witt, R. F. Lundin, and E. M. Bickoff*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 2353.
80. *W. J. Bowyer, J. N. Chatterjea, S. P. Dhoubhadel, B. O. Handford, and W. B. Whalley*, J. Chem. Soc., 1964, 4212.
81. *D. Bouwer, C. Van der M. Brink, J. P. Engelbrecht, and G. J. H. Rall*, J. S. Afr. Chem. Inst., 1968, **21**, 159 (Chem. Abs., 1969, **70**, 77 837).
82. *K. Fukui, M. Nakayama, and K. Tsuzuki*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1969, **42**, 2395.
83. *A. J. Birch, B. Moore, S. K. Mukerjee, and C. W. L. Bevan*, Tetrahedron Letters, 1962, 673.
84. *S. Ito, Y. Fujise, and A. Mori*, Chem. Comm., 1965, 595.
85. *A. Pelter and P. I. Amenechi*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 887.
86. *O. H. Emerson and E. M. Bickoff*, J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 4381.
87. *M. Nakayama, T. Harano, and K. Fukui*, Experientia, 1971, **27**, 361.
88. *Y. Kawase*, Bull Chem. Soc. Japan, 1959, **32**, 690.
89. *J. N. Chatterjea, K. D. Banerji, and N. Prasad*, Chem. Ber., 1963, **96**, 2356.
90. *H. Wanzlick, R. Gritzky, and H. Heidepreim*, Chem. Ber., 1963, **96**, 305.
91. *Z. Grujić, I. Tabaković, and M. Trkovnik*, Tetrahedron Letters, 1976, 4823.
92. *L. Jurd*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 3036.
93. *H. L. McPherson and B. W. Ponder*, J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 909.
94. *K. Kurosawa and K. Nogami*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1976, **49**, 1955.
95. *M. Uchiyama and M. Matsui*, Agric. Biol. Chem. (Japan, 1967, **31**, 1490 (Chem. Abs., 1968, **69**, 18 974).
96. *H. Horino and N. Inoue*, J. C. S Chem. Comm., 1976, 500.
97. *C. P. Falshaw, W. D. Ollis, J. A. Moore, and K. Magnus*, Tetrahedron, 1966, Suppl. **7**, 333.
98. *R. Bryant*, J. Chem. Soc., 1965, 5140.
99. *L. Feinstein and M. Jacobson*, Forschr. Chem. org. Naturstoffe, 1953, **10**, 423.
100. *G. Büchi, L. Crombie, P. J. Godin, J. S. Kaltenbronn, K. S Siddalingaiah, and D. A. Whiting*, J. Chem. Soc., 1961, 2843.
101. *L. Crombie*, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe, 1963, **21**, 275.
102. *L. Crombie, P. J. Godin, D A. Whiting, and K. S. Siddalingaiah*, J. Chem. Soc., 1961, 2876.
103. *L. Crombie and R. Peace*, J. Chem Soc., 1961, 5445.
104. *D. J. Adam, L. Crombie, and D. A. Whiting*, J. Chem. Soc. (C), 1966, 550.
105. *M. E. Oberholzer, G. J. H. Rall, and D. G. Ronx*, Phytochemistry, 1976, **15**, 1283.
106. *L. Crombie and P. J. Godin*, J. Chem. Soc., 1961, 2861.
107. *M. J. Begley, L. Crombie, and D. A. Whiting*, J. C. S. Chem Comm., 1975, 850.
108. *C. Djerassi, W. D. Ollis, and R. C. Russell*, J. Chem. Soc., 1961, 1448.
109. *D. E. Carlson, D. Weisleder, and W. H. Tallent*, Tetrahedron, 1973, **29**, 2731.
110. *P. N. Sarma, G. Srimannarayana, and N. V. S. Rao*, Indian J. Chem., 1976, **14B**, 152 (Chem. Abs., 1976, **85**, 74 926).
111. *M. Miyano, A. Kobayashi, and M. Matsui*, Agric. Biol. Chem. (Japan), 1961, **25**, 673 (Chem. Abs., 1962, **56**, 1415).
112. *M. Uchiyama and H. Shimotori*, Agric. Biol. Chem. (Japan), 1973, **37**, 1227 (Chem. Abs., 1973, **79**, 53 210).
113. *M. Miyano*, J. Amer. Chem. Soc., 1965, **87**, 3962.
114. *N. Nakatani and M. Matsui*, Agric. Biol. Chem. (Japan), 1968, **32**, 769 (Chem. Abs., 1968, **69**, 77 135).
115. *N. Nakatani, H. Ohta, and M. Matsui*, Agric. Biol. Chem. (Japan), 1973, **36**, 2433 (Chem. Abs., 1973, **78**, 111 169).
116. *M. Miyano and M. Matsui*, Bull. Agric. Chem. Soc. Japan, 1958, **22**, 128 (Chem. Abs., 1959, **53**, 345).
117. *M. Miyano*, J. Amer. Chem. Soc., 1965, **87**, 3958.
118. *V. Chandrashekar, M. Krishnamurti, and T. R. Seshadri*, Tetrahedron, 1967, **23**, 2505.
119. *T. Harano*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, **43**, 1560.

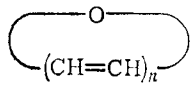
120. *M. Krishnamurti, Y. R. Sambhy, and T. R. Seshadri*, Indian J. Chem., 1971, **9**, 297 (Chem. Abs., 1971, 75, 48 944).
121. *H. Omokawa and K. Yamashita*, Agric. Biol. Chem. (Japan), 1973, **37**, 1717 (Chem. Abs., 1973, **79**, 78 639).
122. *D. Carson, M. W. Cass, L. Crombie, and D. A. Whiting*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 802.
123. *L. Crombie, P. W. Freeman, and D. A. Whiting*, J. C. S. Perkin I, 1973, 1277.

18.6. ПРОЧИЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

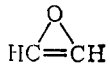
Д. М. ХАРРИСОН (New University of Ulster, Coleraine)

18.6.1. ОКСИРЕН

Эта глава посвящена химии известных кислородсодержащих гетероциклов типа (1), отличных от фурана. Простейший член этого ряда, оксирен (2), неизвестен. Предполагается, что оксирен как гетероцикл, имеющий 4π-электронную систему, должен быть антиароматичным; по данным расчетов, выполненных методом молекулярных орбиталей, энергия оксирена приблизительно на 50 кДж/моль выше энергии изомерного ему формилкарбена [1]. Тем не менее производные оксирена постулируются как интермедиаты в реакциях окисления ацетиленов пероксикислотами и в фотохимической перегруппировке Вольфа α-диазокарбонильных соединений. Фотолиз кетена [2] и α-диазоацетальдегида [3] изучен с использованием соединений, меченных ^{13}C. В каждом из этих случаев для побочных реакций был обнаружен симметричный интермедиат, вероятно, оксирен.



(1)



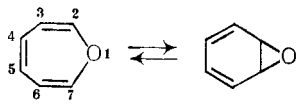
(2)

18.6.2. ОКСЕПИН И РОДСТВЕННЫЕ СИСТЕМЫ

18.6.2.1. Введение

Впервые синтез оксепина (3) описан в 1964 г. Фогелем и сотр. [4]. Позднее было показано, что оксепин существует в быстром равновесии с его валентным таутомером, бензолоксидом (4) (схема 1). Действительно, химия этой равновесной смеси и химия ее оксидного компонента в основном совпадают. Этот раздел посвящен химии оксепинов, валентно таутомерных им ареноксидов и бензоксепинов. Стабильные ареноксиды, которые не находятся в

равновесии с их формальными оксепиновыми валентными таутомерами, рассмотрены очень кратко.



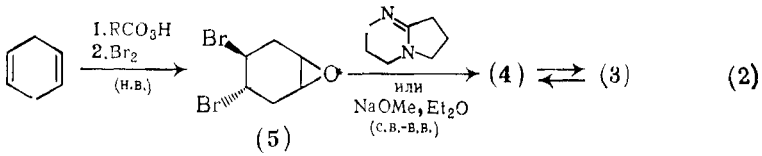
(1)

(3) (4)

Опубликованы обширные обзоры по химии **оксепинов, бензоксепинов** и их гидропроизводных [5—7].

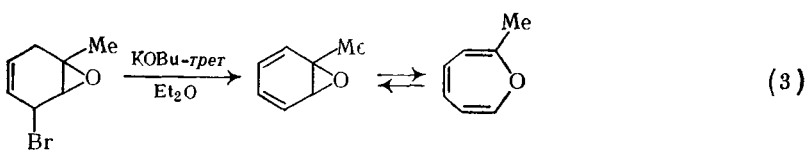
18.6.2.2. Методы получения

Оксепин был впервые получен из дибромэпоксида (**5**) действием мягкого дегидрогалогенирующего агента 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонена-5 или метоксида натрия в эфире [6] (схема 2). Замещенные оксепины можно получить аналогично из соответствующих производных циклогексадиена-1,4 [6, 8, 9]. Замещенные оксепины были получены дегидробромированием бромида (**6**) и дебромированием дибромида (**7**) (схемы 3,4).



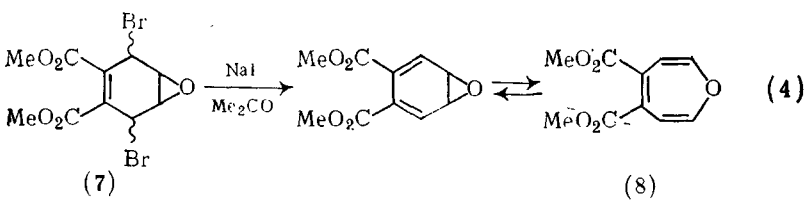
(2)

(5)



(3)

(6)

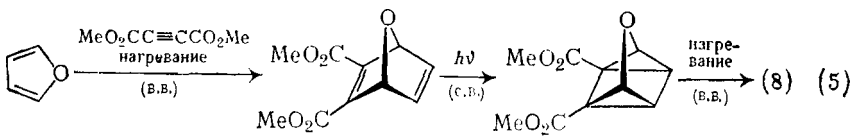


(4)

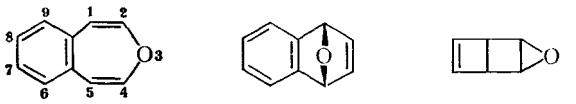
(7) (8)

Оксепин получен также термически индуцированной перегруппировкой 7-оксаквадрициклана [10]. Замещенные оксепины, например диэфир (**8**), могут быть приготовлены сходным путем из производных оксаквадрициклана, полученных фотолизом аддуктов, которые образуются при взаимодействии фуранов и производных ацетилена по реакции Дильса — Альдера [11] (схема 5). Оксепины, изомерные продуктам термической перегруппировки, получены

изомеризацией производных 7-оксаквадрициклана в апротонной среде в присутствии переходных металлов как катализаторов [12]. Фотолизом аддукта (**10**), полученного реакцией Дильса — Альдера между фураном и дегидробензолом, получен 3-бензоксепин (**9**). При этом оксаквадрициклановый интермедиат не был выделен. Несмотря на низкие выходы на стадии фотолиза (5 %) этот путь синтеза привлекателен вследствие малого числа стадий [13].



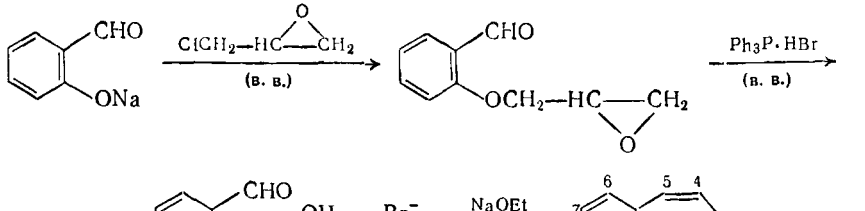
(5)



(9) (10) (11)

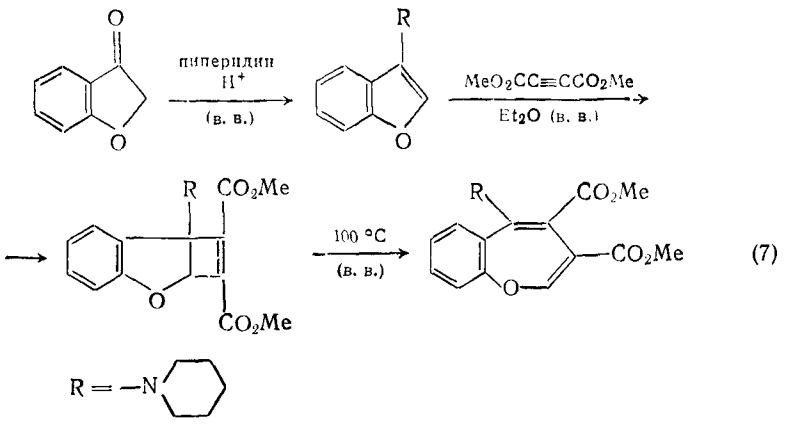
Описано получение оксепина термической или фотохимической изомеризацией эпоксида (**11**) «дьюаровского бензола» [14]. С помощью катализируемой кислотой дегидратации производных 1,4-дигидроксициклогексадиена-2,5 получены полизамещенные и стерически «перегруженные» производные оксепина [15]. Использование этого пути как общего метода синтеза невозможно из-за исключительной лабильности простых производных оксепина в присутствии кислот. Новый метод синтеза 3-замещенных оксепинов включает на последней стадии элиминирование диоксида углерода из β-лактонного фрагмента [16].

1-Бензоксепин был получен из салицилового альдегида (схема 6). Ключевая стадия этого синтеза осуществляется действием основания на фосфониевую соль (**12**); при этом в результате внутримолекулярной реакции Виттига с одновременной дегидратацией образуется с выходом 5 % 1-бензоксепин (**13**) [17]. Особенно интересный путь к производным 1-бензоксепина представлен на схеме (**7**) [18].



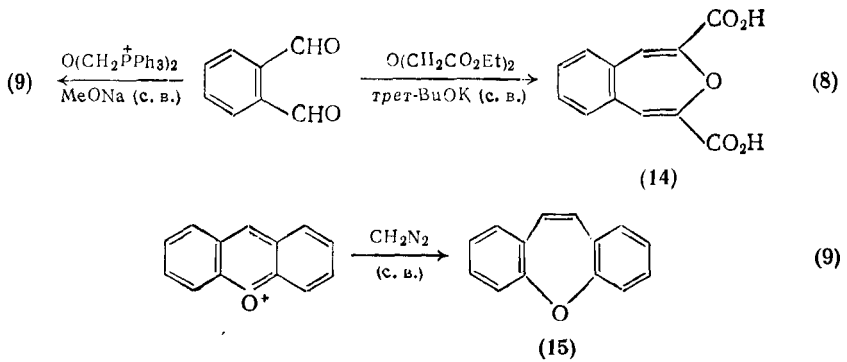
(6)

(12) (13)



(7)

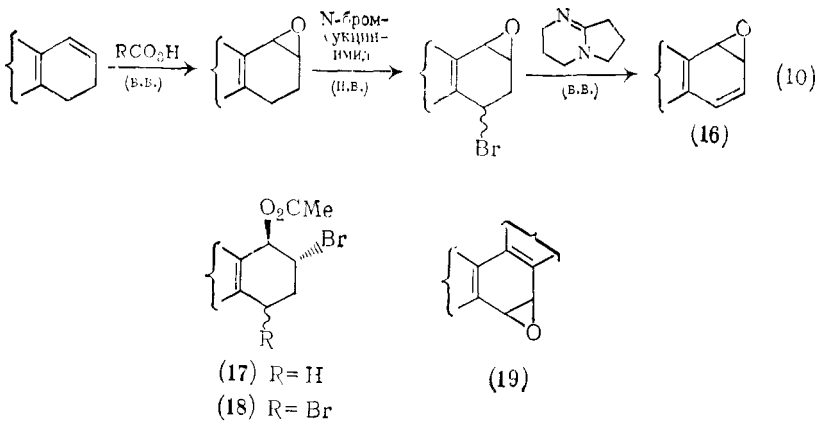
3-Бензоксепин (**9**) и соответствующая дикарбоновая кислота могут быть получены с помощью реакций Виттига [19] или Штоббе [20] (схема 8). Большое число производных 2,3 : 6,7-дибензоксепина (**15**) было получено разными методами [21]. Незамещенное соединение образуется из перхлората ксантилия в результате расширения цикла под действием диазометана[22] (схема 9).



(8)

(9)

Оксиды полициклических ароматических углеводородов типа (**16**) могут быть получены по схеме (10). Стадия аллильного бромирования обычно проходит с низкими выходами; даже в случае синтеза нафталиндиоксида-1,2 из 1,2-дигидронафталина общий выход ниже 20 % [23]. Действием N-бромсукцинимида на бромэфир типа (**17**) с последующей обработкой основанием образовавшегося аллильного бромида (**18**) получены с высокими суммарными выходами ареноксиды (**16**) [24]. Оксиды полициклических аренов типа (**19**) могут быть получены различными путями [25, 26], включая в некоторых случаях прямое окисление полициклических углеводородов пероксикислотами [27].



(10)

18.6.2.3. Валентная таутомерия и спектральные свойства

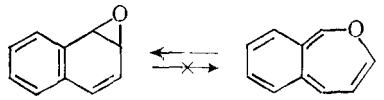
Решающую роль в изучении равновесия оксепин — бензолоксид (см. схему 1) сыграли спектральные исследования [5, 6]. УФ-Спектр оранжевой смеси этих валентных таутомеров в изооктане имеет $\lambda_{макс}$ 271 нм, относящийся к оксиду (**4**), с плечом при 305 нм, обусловленным присутствием оксепина (**3**). Вид этого спектра сильно зависит от природы растворителя, поскольку от этого зависит и состав равновесной смеси. В полярных растворителях равновесие смещается в сторону оксида; так, в углеводородных растворителях содержание оксепина в равновесной смеси составляет 70 %, а в водном метаноле оно равно 10 %. Спектр ПМР системы оксепин — бензолоксид изменяется в зависимости от температуры, причем при комнатной температуре наблюдается усредненный спектр двух валентных таутомеров [6]. Описан и спектр ЯМР ^{13}C оксепина [28].

Простые монозамещенные оксепины обычно существуют в виде равновесных смесей с их оксидными валентными таутомерами [6]. Важным исключением является 2-ацетилоксепин, в котором оксепиновая форма стабилизирована благодаря сопряжению. 2,7-Диметилоксепин, представляющий собой желто-оранжевую жидкость, также существует преимущественно в форме оксепина и имеет в УФ-спектре широкую полосу поглощения при 297 нм. Соответствующий оксидный валентный таутомер, вероятно, дестабилизирован вследствие 1,2-взаимодействия метильных заместителей. Аннелированный оксид (**20**) существует в равновесии (1 : 1) с относительно ненапряженным оксепином (**21**); эта система имеет оранжевый цвет, характерный для оксепинов. Напротив, инданоксид-8,9 (**22**), который не находится в равновесии с сильно напряженным оксепином (**23**), представляет собой бесцветное соединение, УФ-спектр которого ($\lambda_{макс}$ 258 нм), типичен для производного циклогексадиена-1,3 [6].



(20) $n=5$
(22) $n=1$

(21) $n=3$
(23) $n=1$

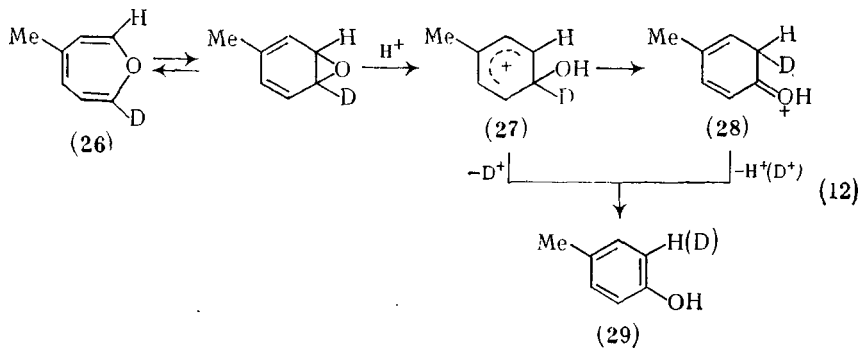


(24) (25) (11)

Нафталиноксид-1,2 (**24**) не находится в равновесии с его формальным оксепиновым валентным таутомером (схема 11), вероятно, по той причине, что превращение (**24**) в (**25**) связано с уменьшением ароматичности. Это позволило получить хиральный нафталиноксид высокой степени оптической чистоты [29]. Аналогично, 1-бензоксепин и 3-бензоксепин не образуют равновесных смесей с их валентными таутомерами.

18.6.2.4. Химические свойства

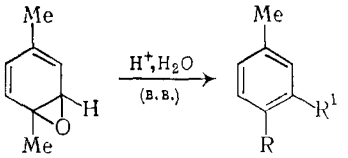
Оксепин и его производные легко подвергаются термической или катализируемой кислотами перегруппировке в фенолы, которая протекает через их валентные таутомеры — ареноксиды [6]. В водных растворах эти реакции ароматизации подчиняются кинетическому уравнению $k_{набл} = k_0 + k_1 a_{H^+}$, где k_0 и k_1 — константы скорости соответственно для спонтанных (термических) и катализируемых кислотой перегруппировок [30]. С помощью меченых атомов показано, что эти реакции обычно сопровождаются 1,2-гидридными сдвигами, как можно видеть на примере изомеризации меченного дейтерием 4-метилоксепина (**26**) в *п*-крезол (**29**). Катализируемая кислотой перегруппировка показана на схеме (12); спонтанное превращение должно включать образование сопряженных оснований (**27**) и (**28**) [8, 30]. Степень сохранения дейтерия в *п*-крезоле (**29**) изменяется от 37 % при низких значениях pH до 75 %



(26) (27) (28) (12)

(29)

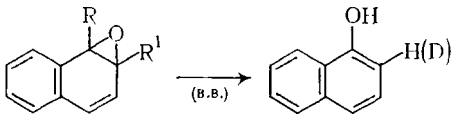
при pH 7 [8]. Соответствующая реакция ароматизации 2,5-диметилоксепина через ареноксид (**30**) протекает частично по пути 1,2-миграции метила (схема 13). Продукт (**31**), образующийся в результате миграции метила, преобладает при высоких значениях pH, в то время как в сильнокислой среде главным продуктом является изомерный фенол (**32**) [9, 31].



(30) (13)

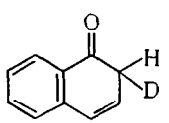
(31) R = OH, R^1 = Me
(32) R = Me, R^1 = OH

Нафталиноксид-1,2 также подвергается ароматизации в водном растворе в присутствии кислоты или без катализатора [30]; каждый из этих путей включает 1,2-гидридный сдвиг. При pH 7, когда происходит только спонтанная (некатализируемая) ароматизация, каждый из изомерных дейтерированных оксидов (**33**) и (**34**) перегруппировывается в один и тот же нафтол-1 (**35**), содержащий 80 % дейтерия в положении 2 (схема 14). Это свидетельствует о существовании общего интермедиата (**36**), отщепление от которого H или D определяется только изотопным эффектом дейтерия [32]. Фенантреноксиды-1,2 и -3,4 легко изомеризуются в соответствующие фенолы, напоминая своим поведением нафталиноксид-1,2. Фенантреноксид-9,10 (**37**) термически более стабилен, так как выигрыш энергии резонанса в этом случае меньше. В водном растворе кислоты оксид (**37**) изомеризуется в фенантрол-9, но при высоких значениях pH медленно гидратируется с образованием *транс*-9,10-дигидрокси-9,10-дигидрофенантрена [33]. Кинетика и механизмы этих реакций изомеризации детально обсуждены в работе [34]. 1,2-Миграции гидрида (или алкила), сопровождающие изомеризацию системы оксепин — ареноксид в фенолы, были впервые обнаружены при биохимических исследованиях (см. разд. 18.6.2.6).

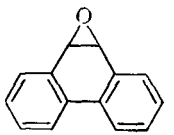


(33) R = H, R^1 = D
(34) R = D, R^1 = H

(35) (14)

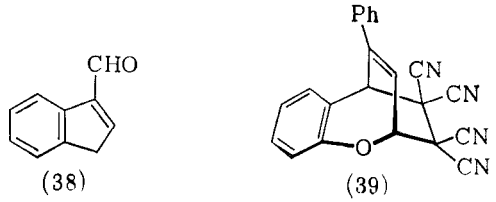


(36)



(37)

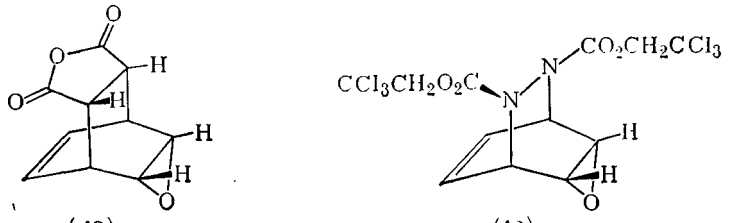
1-Бензоксепин (13) при действии протонных кислот или кислот Льюиса с низким выходом изомеризуется в нафтол-1 [35]. Производные 1-бензоксепина при умеренных температурах подвергаются термической перегруппировке в производные нафтола-1 [18]. 3-Бензоксепин в растворах сильных кислот претерпевает сужение цикла с образованием производного индена (38) [19], но 3-бензоксепиндикарбоновая-2,4 кислота (14) удивительно стабильна к действию кислот, даже концентрированных минеральных кислот [20]. При 300 °С эта кислота декарбоксилируется с образованием 2-гидроксинафталинкарбоновой-3 кислоты, вероятно, через оксидный валентный таутомер [36].



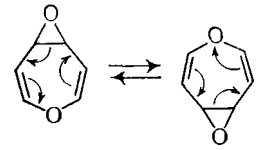
(38) (39)

(40) (41) (15)

4-Фенил-1-бензоксепин при реакции Дильса — Альдера с тетрацианэтиленом превращается количественно в аддукт (39) [37]. Незамещенный бензоксепин взаимодействует с синглетным кислородом, образуя пероксид (40), который при действии триметилфосфита претерпевает интересное сужение цикла с образованием бензопирана (41) (схема 15) [38]. Реакции оксепина и его простых производных с диенофилами протекают исключительно через ареноксиды. Например, оксепин быстро реагирует с малеиновым ангидридом при комнатной температуре, образуя аддукт (42) [6], а взаимодействие оксепина с бис(трихлорэтиловым) эфиром азодикарбоновой кислоты дает с количественным выходом аддукт (43) [39]. Этот аддукт был использован как исходное соединение в изящном синтезе оксепиноксида-4, который претерпевает вырожденную перегруппировку Коупа (схема 16).

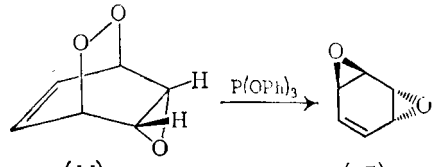


(42) (43)

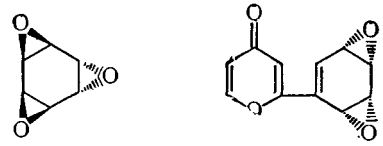


(16)

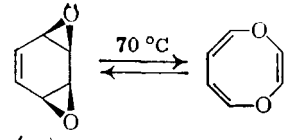
Система оксепин — бензолоксид присоединяет синглетный кислород с образованием пероксида (44), который может быть подвергнут дезоксигенированию действием трифенилфосфита, причем получается *транс*-бензолдиоксид (45) (схема 17). Эпоксидирование диоксида (45) или термическая перегруппировка пероксида (44) приводят к *транс*-бензолтриоксиду (46) [40]. Известны также *цис*-бензолдиоксид (48) [41] и *цис*-бензолтриоксид (49) [42]. При нагревании эти интересные соединения претерпевают перегруппировки (схемы 18, 19). Природное соединение (47), содержащее фрагмент *цис*-бензолдиоксида, выделено из грибов [43]. При нагревании этого соединения устанавливается равновесие с соответствующим 1,4-диоксоцином (см. схему 18), в результате чего происходит рацемизация соединения (47).



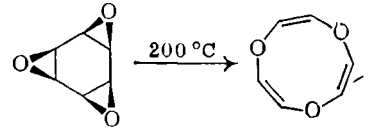
(44) (45) (17)



(46) (47)



(48) (18)



(19) (19)

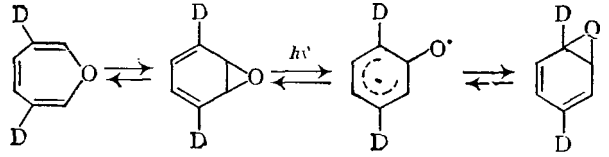
Изучение фотолиза системы оксепин — бензолоксид затруднено быстрым установлением равновесия между двумя валентными таутомерами. Фотолиз в условиях, подобранных таким образом, чтобы

возбуждению подвергался только оксепин (неполярный растворитель, $\lambda > 310$ нм), приводит с количественным выходом к *цис*-бициклическому соединению (**50**) [44]. Фотолиз стабильных оксепинов — 2,7-диметилоксепина [45] и 1-бензоксепина [6] — протекает аналогично и дает продукты (**51**) и (**52**), соответственно. Напротив, облучение системы оксепин — бензолоксид коротковолновым УФ-светом при низкой температуре [44], т. е. в условиях, благоприятствующих селективному возбуждению оксидного валентного таутомера, дает в качестве главного продукта фенол, образующийся, вероятно, через циклогексадиен-2,4-он. При фотолизе в ацетоне устанавливается равновесие меченного дейтерием бензолоксида (**53**) с его изомером (**54**) по механизму «кислородного перемещения» (схема 20), причем скорость этого процесса сравнима со скоростью изомеризации оксида в фенол. Аналогичным «кислородным перемещением» можно объяснить фотоизомеризацию фенантреноксида-9,10 (**37**) в 2,3 : 4,5-дибензоксепин (**55**) и фенантрол-9 [46].



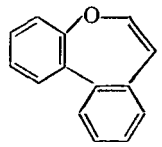
(**50**) R = H
(**51**) R = Me

(**52**)



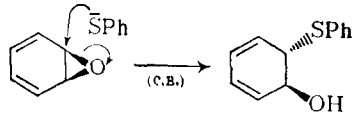
(**20**)

(**53**) (**54**)

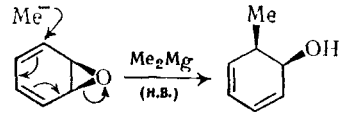


(**55**)

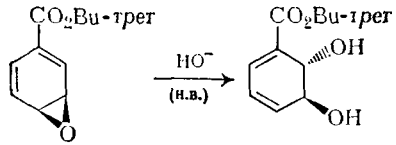
Было изучено нуклеофильное присоединение к системе оксепин — бензолоксид [47]. Мягкие, поляризующиеся нуклеофилы, например тиолят- и азид-анионы, легко дают продукты *транс*-присоединения к оксидному валентному таутомеру (схема 21). Жесткие нуклеофилы, например метоксид, присоединяются медленно, а амидный анион в жидком аммиаке вообще не реагирует с бензолоксидом. Метиллитий и диметилмагний дают продукты *цис*- и *транс*-присоединения, причем первый из них возникает за счет 1,6-присоединения (схема 22). Поляризующиеся нуклеофилы взаимодействуют с нафталиноксидом-1,2, образуя *транс*-аддукты по положению 2. К бензоксепинам нуклеофилы не присоединяются, но 3-бензоксепин при действии метиллития претерпевает расщепление оксепинового цикла [47]. В случае 4-*трет*-бутилоксикарбонилоксепина легко происходит *транс*-присоединение нуклеофила к оксидному валентному таутомеру (**56**), начинающееся с присоединения по Михаэлю (схема 23). Такой подход был использован в изящном синтезе глиотоксина — метаболита грибов [48].



(**21**)



(**22**)



(**23**)

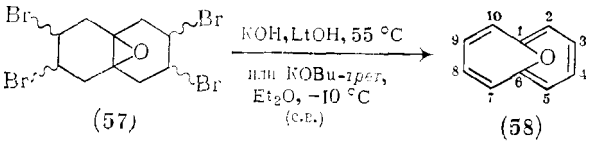
(**56**)

Система оксепин — бензолоксид при каталитическом гидрировании над палладием превращается в оксепан с примесью циклогексанола [6]. В аналогичных условиях 1-бензоксепин [35] и 3-бензоксепин [19] дают тетрагидропроизводные. При восстановлении системы оксепин — бензолоксид алюмогидридом лития в качестве главного продукта получается циклогексадиен-2,4-ол [6]. Взаимодействие 2,7-диметилоксепина и 3-бензоксепина с калием в жидком аммиаке приводит к расщеплению оксепинового кольца [49]. При нагревании простых систем оксепин — ареноксид с трифенилфосфином или при взаимодействии с комплексом $Cr(CO)_3(NH_3)_3$ происходит дезоксигенирование соответствующих оксидных валентных таутомеров [6].

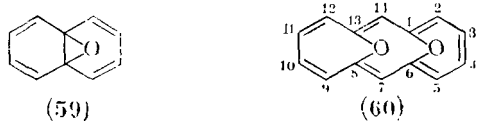
18.6.2.5. 1,6-Оксидо[10]аннулен и родственные соединения

Дегидробромированием тетрабромэпоксида (**57**) получено желтое твердое вещество — 1,6 оксидо[10]аннулен с выходом 50—60 % [6, 35] (схема 24). Наиболее вероятным интермедиатом в этом превращении является оксид (**59**). Аннулен (**58**) удивительно устойчив к действию тепла, света и кислорода, но очень чувствителен к кислотам. В процессе хроматографии на промытых водой оксиде алюминия или силикагеле он легко изомеризуется в 1-бензоксепин (**13**) [6], а при обработке трифторидом бора образуется нафтол-1 [35]. При дегидробромировании (**57**) при 55 °С в качестве побочного продукта был выделен 1-бензоксепин, который должен получаться непосредственно из оксида (**59**), поскольку аннулен (**58**)

устойчив в использованной основной среде [35]. Каталитическое гидрирование аннулена (58) над палладием на угле привело к нафталину (первичный продукт). Дезоксигенирование с образованием нафталина протекает также при действии на (58) трифенилфосфина или $Cr(CO)_3(NH_3)_3$ [6, 35].



(57) (58) (24)



(59) (60)

Карбоциклический остов (58), имеющий 10π-электронов, обладает диамагнитным кольцевым током и, таким образом, удовлетворяет главному современному критерию ароматичности. В соответствии с этим соединение (58) правильнее рассматривать как [10]аннулен с кислородным мостиком, чем как производное оксепина. Аннулен (58) при действии нитрата меди(II) в уксусном ангидриде подвергается электрофильному замещению с образованием 2- и 3-нитропроизводных. Обработка (58) бромом привела к образованию продуктов присоединения, при других попытках провести электрофильное замещение были выделены лишь производные нафталина [6, 35].

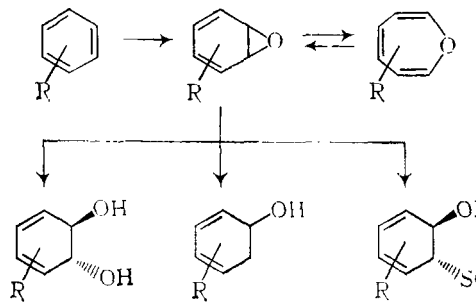
Получен также 1,6 : 8,13-бисоксидо[14]аннулен (60). Это карминово-красное соединение также проявляет ароматические свойства: оно не чувствительно к действию воздуха и подвергается электрофильному замещению [50].

18.6.2.6. Биохимические исследования

Важной стадией биосинтеза многих природных соединений является ароматическое гидроксилирование. Такие реакции катализируются оксигеназами со смешанными функциями и обычно проходят с промежуточным образованием систем оксепин — ареноксид. Изомеризация этих ареноксидных интермедиатов происходит спонтанно и включает 1,2-гидридное перемещение из гидроксилированного положения (см. схему 12). Такое 1,2-гидридное перемещение названо сдвигом NIH в честь Национального института здравоохранения (National Institute of Health), где это явление впервые было обнаружено в середине 60-х гг. [51]. Имеется детальный обзор [52], посвященный этим гидридным перемещениям, которые будут рассмотрены в гл. 30.3.

Окисление действием неспецифичных микросомальных оксигеназ со смешанными функциями играет важную роль в метаболизме

чужеродных, попавших извне ароматических углеводородов в тканях печени млекопитающих. Ареноксиды, образующиеся при таком окислении, могут подвергаться различным дальнейшим превращениям (схема 25), в том числе ферментативной гидратации с образованием производных *транс*-дигидродиолов, а также спонтанной или катализируемой ферментами реакции с клеточным глутатионом, приводящей к премеркаптуровым кислотам (61), которые далее в процессе метаболизма превращаются в меркаптуровые кислоты (62). Результатом этих процессов является детоксикация исходных ароматических углеводородов. Однако известно, что некоторые ароматические соединения очень токсичны для тканей млекопитающих. В качестве примеров можно привести токсичность бензола для костного мозга, гепатотоксичность галогенбензолов, мутагенную и канцерогенную активность полициклических углеводородов, например бенз[*a*]антрацена и дибенз[*a*, *h*]антрацена. Истинными цитотоксичными веществами являются, по-видимому, не сами упомянутые соединения, а образующиеся из них ареноксиды, которые взаимодействуют с нуклеофильными группами основных компонентов клеток, особенно белков и нуклеиновых кислот. Эти аспекты химии ареноксидов подробно рассмотрены в обзорах [52—55].



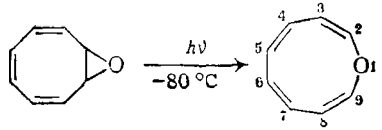
(25)

(61) R^1 = $CO(CH_2)_2CH(NH_2)CO_2H$
R^2 = $NHCH_2CO_2H$
(62) R^1 = Ac, R^2 = OH

18.6.3. ОКСОНИН И ЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ БОЛЬШЕГО РАЗМЕРА

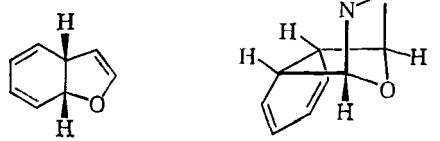
Впервые оксонин (64) был получен в 1969 г. фотолизом циклооктатетраенмонооксида (схема 26). Оксонин очень неустойчив и его можно выделить только при низкой температуре. При 30 °C быстро происходит термически разрешенная дисротаторная циклизация с образованием *цис*-бицикла (65), тогда как фотолиз оксонина при 0 °C дает эпоксид (63) [56]. Оксонин взаимодействует с 4-фенил-1,2,4-триазолиндионом-3,5 даже при низких температурах, образуя аддукт (66). Наиболее вероятно, что последний образуется

в результате термически разрешенного $_{\pi}8_s + {}_{\pi}2_s$-циклоприсоединения с последующей дисротаторной циклизацией первоначально образующегося продукта [57]. Оксонин формально является гетероциклом с 10 π-электронами и можно было бы ожидать проявления им ароматических свойств. В действительности, как спектры ПМР, так и спектры ЯМР ^{13}C [58] оксонина согласуются с непланарной конформацией, и этот гетероцикл не обладает диамагнитным кольцевым током. Напротив, родственный гетероцикл азонин существует в плоской конформации и проявляет ароматические свойства. Химия оксонина и родственных гетеронинов рассмотрена в обзорах [59, 60].



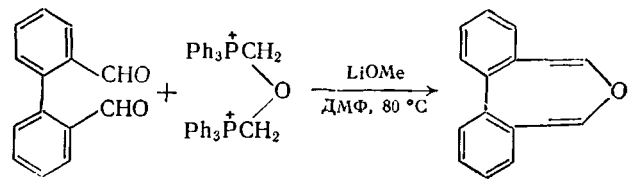
(26)

(63) (64)



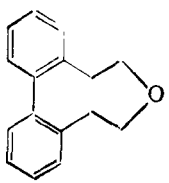
(65) (66)

4,5 : 6,7-Дибензоксонин (**67**) был получен в 1968 г. с выходом 6 % с помощью двойной реакции Виттига (схема 27). Каталитическое гидрирование соединения (**67**) приводит к тетрагидропроизводному (**68**), под действием кислоты происходит сужение цикла и образуется альдегид (**69**) [61]. Пока не описаны монобензоксонины, хотя родственный пиридазинооксонин (**70**) получен из эпоксида циклооктатетраена [62].

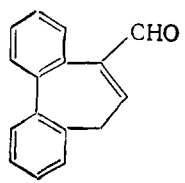


(27)

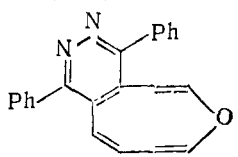
(67) (н. в.)



(68)

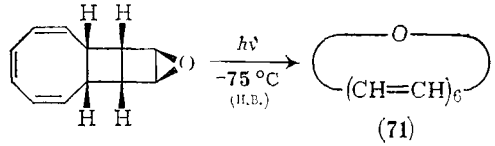


(69)



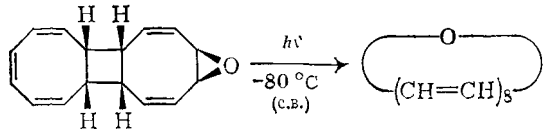
(70)

Кислородсодержащие гетероциклы с кольцом бо́льшим, чем у оксонина, могут включать одну или несколько *транс*-двойных связей, так что возможно существование геометрических изомеров. Два изомерных окса[13]аннулена (**71**) были получены с низким выходом с помощью фотолиза (схема 28). Эти два окрашенных соединения, конфигурация которых не установлена, при каталитическом гидрировании превращаются в оксациклотридекан [63].



(28)

(71)



(29)

Описаны три изомерных окса[17]аннулена, один из которых был получен с выходом 40 % путем фотолиза (схема 29). Каждый из этих изомеров представляет собой термически стабильное, чувствительное к действию кислорода кристаллическое соединение красного цвета, дающее при каталитическом гидрировании оксациклогептадекан. Конфигурации упомянутых трех изомеров не установлены [64]. Ни окса[13]аннулены, ни окса[17]аннулены не проявляют наличия диамагнитного кольцевого тока, несмотря на то, что формально они имеют систему из $(4n + 2)$ π-электронов.

Получены также аналоги окса[13]аннулена и окса[15]аннулена, содержащие две тройные связи в гетероцикле [65, 66].

ЛИТЕРАТУРА

1. *O. P. Strausz, R. K. Gosavi, A. S. Denes, and I. G. Gsizmadia*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 4784.
2. *R. L. Russell and F. S. Rowland*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 7508.
3. *K. P. Zeller*, Tetrahedron Letters, 1977, 707.
4. *E. Vogel, R. Schubart, and W. A. Böll*, Angew. Chem. Intern. Edn., 1964, **3**, 510.
5. *A. Rosowsky*, in 'Heterocyclic Chemistry', ed. A. Rosowsky, Wiley-Interscience, New York, 1972, vol. 26, p. 1.
6. *E. Vogel and H. Günther*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1967, **6**, 385.
7. *D. M. Jerina, H. Yagi, and J. W. Daly*, Heterocycles, 1973, **1**, 267.
8. *D. M. Jerina, J. W. Daly, and B. Witkop*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 6523.
9. *E. A. Fehnel*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 3961.
10. *H. Prinzbach and H. Babsch*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, **14**, 753.
11. *H. Prinzbach, M. Argüelles, and E. Druckrey*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1966, **5**, 1039.
12. *R. Roulet, J. Wenger, M. Hardy, and P. Vogel*, Tetrahedron Letters, 1974, 1479.
13. *G. R. Ziegler*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 446.
14. *E. E. van Tamelen and D. Carty*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 6102.
15. *A. Rieker, G. Henes, and S. Berger*, Chem. Ber., 1975, **108**, 3700.
16. *G. W. Holbert, L. B. Weiss, and B. Ganem*, Tetrahedron Letters, 1976, 4435.
17. *E. E. Schweizer, M. S. El-Bakoush, K. K. Light, and K. H. Oberle*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 2590.

18. *D. N. Reinhoudt and C. G. Kouwenhoven*, Tetrahedron Letters, 1972, 5203.
19. *K. Dimroth, G. Pohl, and H. Follmann*, Chem Ber., 1966, **99**, 634.
20. *K. Dimroth and H. Freyschlag*, Chem. Ber., 1957, **90**, 1623.
21. См. сс. [5], pp. 154—176.
22. *H. W. Whitlock*, Tetrahedron Letters, 1961, 593.
23. *E. Vogel and F. G. Klärner*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1968, 7, 374.
24. *H. Yagi and D. M. Jerina*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 3185.
25. *S. H. Goh and R. G. Harvey*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 242.
26. *P. Dansette and D. M. Jerina*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 1224.
27. *K. Ishikawa, H. C. Charles, and G. W. Griffin*, Tetrahedron Letters, 1977, 427.
28. *H. Günther and G. Jikeli*, Chem. Ber., 1973, **106**, 1863.
29. *M. N. Akhtar and D. R. Boyd*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 916.
30. *G. J. Kasperek and T. C. Bruice*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 198.
31. *G. J. Kasperek, T. C. Bruice, H. Yagi, N. Kaubisch, and D. M. Jerina*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 7876.
32. *D. R. Boyd, J. W. Daly, and D. M. Jerina*, Biochemistry, 1972, **11**, 1961.
33. *P. Y. Bruice, T. C. Bruice, H. G. Selander, H. Yagi, and D. M. Jerina*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 6814.
34. *T. C. Bruice and P. Y. Bruice*, Accounts Chem. Res., 1976, **9**, 378.
35. *A. Shani and F. Sondheimer*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 6310.
36. *R. Huisgen, E. Laschtuvka, I. Ugi, and A. Kammermeier*, Annalen, 1960, **630**, 128.
37. *H. Hofmann and P. Hofmann*, Annalen, 1975, 1571.
38. *J. E. Baldwin and O. W. Lever*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 344.
39. *W. H. Rastetter*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 6350.
40. *C. H. Foster and G. A. Berchtold*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 3743.
41. *E. Vogel, H. J. Altenbach, and D. Cremer*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 935.
42. *E. Vogel, H. J. Altenbach, and C. D. Sommerfeld*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 939.
43. *D. B. Borders and J. E. Lancaster*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 435.
44. *J. M. Holovka and P. D. Gardner*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 6390.
45. *L. A. Paquette and J. H. Barrett*, J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 1718
46. *D. M. Jerina, B. Witkop, C. L. McIntosh, and O. L. Chapman*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 5578.
47. *A. M. Jeffrey, H. J. C. Yeh, D. M. Jerina, R. M. DeMarinis, C. H. Foster, D. E. Piccolo, and G. A. Berchtold*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 6929.
48. *T. Fukuyama and Y. Kishi*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 6723.
49. *L. A. Paquette and T. McCreadie*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 1402.
50. *E. Vogel, M. Biskup, A. Vogel, and H. Günther*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1966, **5**, 734.
51. *G. Guroff, J. W. Daly, D. M. Jerina, J. Renson, B. Witkop, and S. Udenfriend*, Science, 1967, **157**, 1524.
52. *J. W. Daly, D. M. Jerina, and B. Witkop*, Experientia, 1972, **28**, 1129.
53. *F. Oesch*, Xenobiotica, 1973, **3**, 305.
54. *D. M. Jerina and J. W. Daly*, Science, 1974, **185**, 573.
55. *P. Sims and P. L. Grover*, Adv. Cancer Res., 1974, **20**, 165.
56. *A. G. Anastassiou and R. P. Cellura*, Chem. Comm., 1969, 1521.
57. *A. G. Anastassiou and R. P. Cellura*, Chem. Comm., 1970, 484.
58. *A. G. Anastassiou and E. Reichmanis*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 8266.
59. *A. G. Anastassiou*, Accounts Chem. Res., 1972, **5**, 281.
60. *A. G. Anastassiou*, Pure Appl. Chem., 1975, **44**, 691.
61. *A. P. Bindra, J. A. Elix, P. J. Garratt, and R. H. Mitchell*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 7372.
62. *A. G. Anastassiou and S. J. Girgenti*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975. **14**, 814.
63. *W. Henne, G. Plinke, and G. Schröder*, Chem. ber., 1975, **108**, 3753.
64. *G. Schröder, G. Plinke, and J. F. M. Oth*, Angew. Chem. Internat Edn., 1972, **84**, 72.
65. *J. Ojima, A. Kimura, and M. Ikeguchi*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1976, **49**, 3709.
66. *R. L. Wife, P. J. Beeby, and F. Sondheimer*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 641.

ЧАСТЬ 19

ГЕТЕРОЦИКЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ СЕРУ И ДРУГИЕ ГЕТЕРОАТОМЫ

19.1. ТИОФЕНЫ

О. МЕТ-КОН (University of Salford)

Имеются хорошие обзоры, касающиеся всех аспектов химии тиофена, и там, где это необходимо, в тексте на них даны соответствующие ссылки. При отсутствии ссылок читатель должен обратиться к основным обзорам по химии тиофена [1—3], а также к монографиям [4, 5].

19.1.1. ВВЕДЕНИЕ

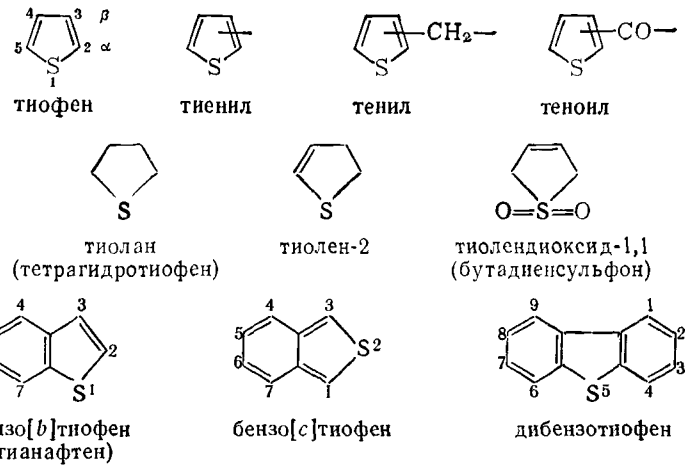
Хорошо известно, что тиофен был случайно открыт В. Мейером в 1882 г. в виде примеси к бензолу, выделенному из каменноугольной смолы (это произошло через 38 лет после получения Лораном первого производного тиофена — «тионессаля», или тетрафенилтиофена). Благодаря этому открытию были начаты исследования в этой области, которые продолжаются до сих пор. Вслед за работами Мейера (106 статей за пять лет) Штейнкопф и его сотрудники упрочили классические представления о тиофене как близком гетероциклическом аналоге бензола. Работы Штейнкопфа суммированы в монографии [6]. Однако тиофен оставался предметом только лабораторных исследований до середины 40-х годов, пока не была показана возможность получения его из бутана и серы (фирма Socony-Vakuum, США). Импульс, который это дало исследованиям, получил отражение в опубликованной в 1952 г. Хартафом «библии» тиофеновой химии [4], которая не утратила своего значения до сих пор. Однако во время написания книги [4] практическое применение тиофена было весьма ограниченным. С тех пор открыты новые и часто уникальные свойства тиофенового семейства, подтвердившие предсказание Хартафа: «Химики-органики, которые в будущем будут заниматься химией тиофена, при сопоставлении химии тиофена и бензола найдут примерно столько же сходства, сколько находит зоолог между черепахой и удавом; они относятся к одному классу, но к очень далеким между собой видам». Последние достижения в этой области отражены в прекрасных

обзорах Гроновица [1—3], Херда [7], а также в периодических обзорах Кларка [8]. Имеются также монографии и обзоры по химии тиенотиофенов [5], бензотиофена [9] и дибензотиофена [10], эти вопросы затрагиваются и в периодических обзорах Гроновица [2, 3].

В настоящее время исследования в области тиофена переживают новый подъем, обусловленный разработкой новых, более дешевых способов промышленного производства его и гомологов, а также открытием важных областей применения, в частности для получения лекарственных соединений и красителей.

19.1.2. НОМЕНКЛАТУРА

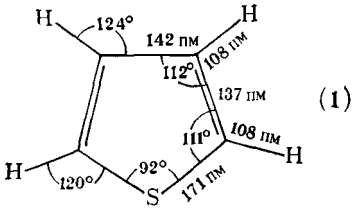
Номенклатура производных тиофена проста и является общепринятой (см. ниже). Используют, однако в последние годы реже, и тривиальные названия, например тианафтен (для бензотиофена).



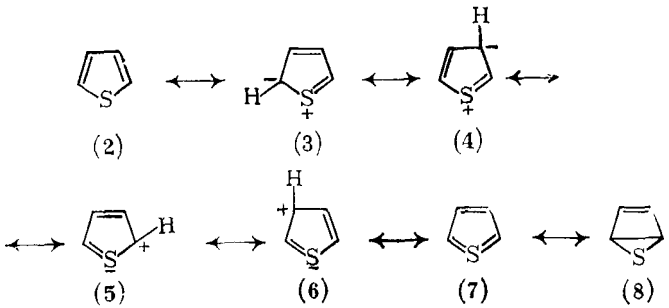
19.1.3. СТРОЕНИЕ ТИОФЕНА

В течение длительного времени велись споры по поводу значения *d*-орбиталей серы для строения и реакционной способности тиофенов. Результаты ранней работы Шомакера и Полинга [11] по изучению геометрии тиофена методом дифракции электронов были подтверждены работой [12] и уточнены с помощью микроволновой спектроскопии [см. формулу (1)]. Метод микроволновой спектроскопии дает очень точные данные [13]. Его результаты подчеркивают удивительно высокую степень двоесвязанности связи C—S, что не следует из обычной кекулевской структуры. С помощью рентгеноструктурного анализа получены ценные данные о геометрии многочисленных производных тиофена [14], сопоставлены также данные микроволновой спектроскопии для широкого ряда гомо- и гетероциклических аналогов тиофена [15]. Квантовохимические

расчеты, выполненные в приближении ССП МО полуэмпирическими и неэмпирическими методами, подтверждают ту точку зрения, что *d*-орбитали не влияют или влияют в небольшой степени на свойства тиофена в основном состоянии [16]. С точки зрения метода валентных связей это означает, что в основном состоянии наиболее важны граничные формы (2)—(4), а формы (5)—(8) имеют малый «вес». Данная Полингом оценка относительного значения структур (2) : (3 + 4) : (остальные), как 70 : 30 : 10, вероятно, преувеличивает роль децета серы и структур с «удлиненной связью» типа (8). Влияние заместителей обсуждается ниже (см. разд. 19.1.5.2).



(1)



Другим предметом дискуссий является вопрос об энергии резонанса и ароматичности тиофена. В обзоре [17] на основе всех известных критериев сделан вывод о следующем порядке убывания ароматического характера: бензол > тиофен > пиррол > > фуран. С учетом некоторых результатов, основанных на полученных Дьюаром энергиях резонанса, а также на данных о кольцевом токе, в приведенной выше последовательности тиофен и пиррол следует поменять местами. По другим данным [18] ароматичность уменьшается в ряду: бензол > тиофен > селенофен > теллурофен > фуран.

19.1.4. ФИЗИЧЕСКИЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ТИОФЕНОВ

19.1.4.1. Физические свойства

Некоторые из важнейших физических свойств тиофена приведены в табл. 19.1.1.

Таблица 19.1.1. Физические свойства тиофена

Величина	Значение
Температура плавления, °С	— 38,30
Температура кипения, °С (при 760 мм рт. ст.)	84,16
Температура вспышки, °С	— 6,7
Плотность (d_4^0)	1,0873
Показатель преломления (n_D^{25})	1,52572
Критическая температура, °С	317,2
Критическое давление, Па	$56{,}9 \cdot 10^5$
Критическая плотность, кг/м³	385
Теплота испарения при 84,12 °С, кДж/моль	32,483
Теплота образования (ΔH), кДж/моль	— 82,13
Теплота сгорания [a] (при 760 мм рт. ст. и 20 °С), кДж/моль	2806,7
Диэлектрическая постоянная	2,76±2%
Дипольный момент ($\mu \cdot 10^{18}$)	0,53—0,63

[a] Жидкий тиофен превращается в воду (жидк.) и газообразные CO_2 и H_2S.

19.1.4.2. УФ-Спектроскопия

В УФ-спектре тиофена в паровой фазе имеются три отдельных максимума поглощения при 240,5, 232,6 и 220,4 нм, однако в растворе наблюдаются лишь одна широкая полоса при 220—250 нм ($\lg \varepsilon \approx 3{,}9$) и две полосы очень низкой интенсивности при 313 и 318 нм. Поэтому исследование влияния заместителей на УФ-поглощение оказывается более трудным, чем в случае родственных систем. Наблюдаемая широкая полоса поглощения представляет собой результат наложения двух или трех полос близкой интенсивности, которые могут быть разделены при введении в тиофеновое кольцо подходящих заместителей. Например, при наличии $-I-M$-заместителей в положении 2 появляются два близких максимума поглощения с высокой интенсивностью, которые по мере увеличения эффективности сопряжения смещаются в сторону более длинных волн, причем коэффициенты экстинкции увеличиваются в том же порядке, что в ряду бензола ($SO_2Me < CN < CO_2H < COMe < CHO < NO_2$). Аналогичное смещение, но в меньшей степени наблюдается, если эти заместители находятся в положении 3 (при этом имеется только одна полоса). Это подтверждает, что сопряжение с кольцом заместителей в положении 2 более эффективно, чем в положении 3.

В случае $+M$-заместителей (например, алкил, галоген, OMe, SMe) наблюдается обратная картина: в УФ-спектрах 2-замещенных имеется одна полоса, а у 3-изомеров — 2 пика, оба с меньшей экстинкцией.

В общем, у тиофеновых аналогов бензоидных соединений проявляется батохромный сдвиг, что позволяет использовать производные тиофена в качестве красителей (так, красным бензоидным азокрасителям соответствуют сине-зеленые тиофеновые изостеры [19]) и оптических отбеливателей.

19.1.4.3. ИК-Спектроскопия

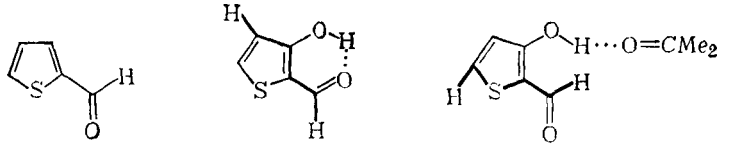
Для идентификации различных замещенных тиофена ИК-спектроскопия используется значительно реже, чем в ряду бензола, что обусловлено, главным образом, большей легкостью интерпретации спектров ЯМР тиофена и его замещенных. В ИК-спектрах тиофенов имеются интенсивные полосы при 1537—1509, 1444—1402 и 1365—1339 $см^{-1}$, отвечающие валентным колебаниям цикла в 2-замещенных тиофенах, а также плоские деформационные колебания при 1086—1077 и 1053—1031 $см^{-1}$, неплоские деформационные колебания при 938—905 и 863—841, дышащие колебания кольца при 839—790 $см^{-1}$. У 3-изомеров имеется характеристическое поглощение при 760—780 $см^{-1}$.

Наиболее часто для идентификации используют поглощение, отвечающее валентным колебаниям группы C=O; у 2-изомеров оно обнаруживается при более низких частотах, чем у 3-изомеров. Это указывает на более низкий порядок связи C=O у 2-изомеров из-за более эффективного сопряжения карбонильной группы с кольцом. Например, в хлороформе тиофенкарбоновая-2 и тиофенкарбоновая-3 кислоты поглощают при 1679 и 1690 $см^{-1}$, а соответствующие альдегиды — при 1673 и 1691 $см^{-1}$. В спектрах многих альдегидов и кетонов имеются дублетные полосы поглощения карбонильной группы, что по данным [20] обусловлено присутствием поворотных изомеров; данные об интенсивности этих колебаний были использованы для расчета соотношения конформеров.

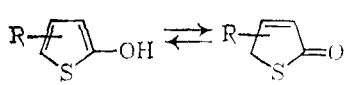
19.1.4.4. Спектроскопия ЯМР

Для установления структуры тиофенов важное значение имеет спектроскопия ПМР [21]. Константы спин-спинового взаимодействия составляют: $J_{2,3}=4{,}90—5{,}80$, $J_{3,4}=3{,}45—4{,}35$, $J_{2,4}=1{,}25—1{,}70$, $J_{2,5}=3{,}20—3{,}65$ Гц. Наличие дальних взаимодействий между заместителями (например, метильной, алкильной, формильной, альдоксимной, тиольной, алкинильной группой) и протонами кольца позволяет легко устанавливать строение более сложных и конденсированных тиофенов. Такое расщепление было использовано для установления преимущественной конформации 2-формилтиофена (**9**). 3-Гидрокситиофенкарбальдегид-2 в четыреххлористом углероде существует в форме (**10**) с внутримолекулярной водородной связью, а в ацетоновом растворе — в виде другого поворотного изомера (**11**), причем дальнее спин-спиновое взаимодействие осуществляется через систему связей, имеющую вид плоского зигзага. Значения констант взаимодействия в замещенных тиофена

увеличиваются с ростом электроотрицательности заместителя, причем для случая 2-замещенных — линейно.



(9) (10) (11)



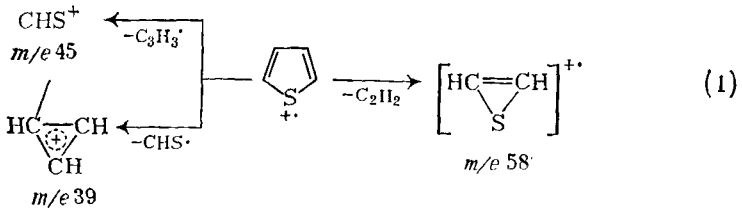
(12) (13)

Спектроскопия ПМР была использована для изучения потенциально таутомерных тиофенов; в частности, в случае гидроксипроизводных таутомеры (12) и (13) легко можно различить по их спектрам (см. разд. 19.1.12.1).

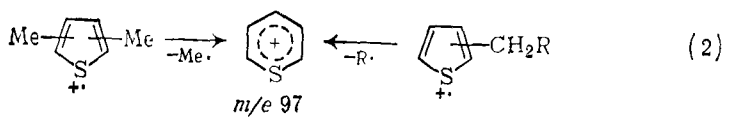
Имеются также данные по спектрам ЯМР ^{13}C тиофенов [21], а также по частотам ЯКР ряда тиофенов [22].

19.1.4.5. Масс-спектрометрия

Известные для простых тиофенов характерные пути фрагментации приведены на схемах (1) и (2). Использование соединений, меченных D и ^{13}C, показало, что фрагментации предшествует быстрая рандомизация фрагментов CH цикла, проходящая, вероятно, через интермедиат типа «тиофена Ладенбурга» подобно фотоизомеризации 2- и 3-замещенных тиофена (см. разд. 19.1.10). Данные масс-спектров производных тиофена и конденсированных тиофенов приведены в обзоре [23].



(1)



(2)

19.1.4.6. Спектроскопия ЭПР

Изучение спектров ЭПР тиофенов [24] интересно скорее само по себе, чем как средство установления структуры. Однако с помощью этого метода подтверждено участие *p*-, а не *d*-орбиталей в анион-радикалах тиофенов, количественно изучены поворотные изомеры ацилтиофенов (в виде анион-радикалов) и параметры внутреннего вращения в тенильных радикалах; проведено сравнение стабильности тиенил- и фенилзамещенных радикалов.

19.1.4.7. Другие физические методы исследования тиофенов

Применение в ряду тиофена уравнения Гаммета и связанных с этим кинетических методов в общем очень эффективно [25], хотя интерпретация значений σ для 2- и 3-замещенных не всегда проста. Значения ρ близки к соответствующим значениям для бензоидных аналогов, причем по отношению к положению 2 положение 4 удовлетворительно соответствует *мета*-, а положение 5 — *пара*-положению бензольных аналогов. По данным расчетов, выполненных методом МО, передача эффектов заместителей осуществляется, главным образом, по углеродной части молекулы тиофена, а не через атом серы.

Для изучения гетероциклов, в частности тиофена, используют также фотоэлектронную спектроскопию [26] и полярографию [27].

19.1.5. ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ТИОФЕНОВ*

19.1.5.1. Реакционная способность тиофенов

Реакционная способность тиофенов характеризуется некоторыми общими чертами.

1. При электрофильном замещении тиофен значительно более реакционноспособен, чем бензол (для разных реакций — в 600—100 000 раз, см. табл. 19.1.2), хотя бóльшая часть реакций в обоих случаях протекает по одинаковому механизму. Бензол часто удобно использовать как растворитель. Реакционная способность при

Таблица 19.1.2. Относительные скорости реакций электрофильного замещения тиофена по сравнению с бензолом

Реакция (реагент)	Относительная скорость реакции	α : β-соотношение	Литература
H—D-обмен (CF_3CO_2H)	—	3400	[28а]
H—D-обмен (водн. H_2SO_4)	—	1045	[28б]
H—T-обмен (водн. H_2SO_4)	~600	955	[28в]
Десилилирование	5000	43,5	[28г]
Нитрование	850	6,2	[28д]
Формилирование (по Вильсмайеру)	—	> 1000	[28е]
Бромирование (Br_2)	—	490	[28е]
Хлорирование (Cl_2)	—	100	[28е]
Ацетилирование ($Ac_2O + SnCl_4$)	—	200	[28е]
Ацетоксимеркурирование	97 000	—	[28ж]

* См. обзоры [1—3, 28].

Таблица 19.1.3. Электрофильное замещение тиофенов, содержащих в положении 2 + I- или —I+M-заместители

Заместитель	Реакция (реагент)	Соотношение продуктов замещения		Литература
		3-изомер	5-изомер	
Me	Нитрование	30	70	[1] [а]
	Хлорирование (SO_2Cl_2)	—	100	[1] [а]
	Бромирование (Br_2)	—	~100	[1] [а]
	Бромирование (*N*-бромсукцинимид)	—	100	[1] [а]
	Изотопный обмен водорода	—	100	[28а]
	Алкилирование (*трет*-BuCl + $FeCl_3$)	—	100	[1] [а]
	Ацилирование	—	100	[1] [а]
	Таллирование	—	100	[28з]
Bu-*трет*	Ацилирование	—	100	[1] [а]
	Нитрование	—	100	[1] [а]
Циклопропил	Дейтерирование	—	100	[28и]
	Галогенирование	—	100	[28и]
	Формилирование	—	100	[28и]
Ph	Бромирование	4	96	[28к]
	Формилирование	0,1	99,9	[28к]
	Ацетилирование	1	99	[28к]
NHAc	Хлорсульфирование	—	100	[1] [а]
	Формилирование	—	100	[1] [а]
OMe	Бромирование (*N*-бромсукцинимид)	—	100	[1] [а]
	Бромирование (Br_2)	—	~100	[1] [а]
	Формилирование	—	100	[1] [а]
	Ацетилирование	—	~100	[28л]
	Нитрование	40	60	[1] [а]
SMe	Формилирование	—	100	[1] [а]
	Иодирование	—	100	[1] [а]
	Ацетилирование	9	91	[28л]
	Нитрование	—	100 [б]	[1] [а]
Cl, Br, I	Сульфирование	—	100	[1] [а]
	Бромирование	—	100	[1] [а]
	Формилирование	—	100	[1] [а]
	Нитрование	—	100	[1] [а]

[а] В сс. [1] см. разд. IV-B-2, p. 47.

[б] Как показано в работе [30д], при нитровании 2-метилтиотиофена образуется смесь 5 и 3-нитрозамещенных; выделенный ранее продукт, описанный как 2-метилтио-5-нитротиофен (см.: *J. Cymerman Craig, G. N. Vaughan, W. H. Warburton,* J. Chem. Soc. 1956, 4114), в действительности является 3-нитроизомером. — *Прим. перев.*

электрофильном замещении убывает в ряду: пиррол > фуран > > селенофен > тиофен > бензол, причем выходы продуктов обычно высокие.

2. Обычно наблюдается преимущественное, а часто исключительное, α-замещение, которое может даже вызывать вытеснение или перегруппировку имеющегося заместителя (например, Br, COOH или алкила). α-Селективность уменьшается с увеличением активности реагента (нитрование тиофена дает наряду с 2-нитротиофеном до 15 % 3-изомера) или при использовании более жестких условий (увеличение температуры при ацетилировании тиофена с 25 до 75 °C уменьшает α : β-соотношение с 200 до 82) (см. табл. 19.1.2).

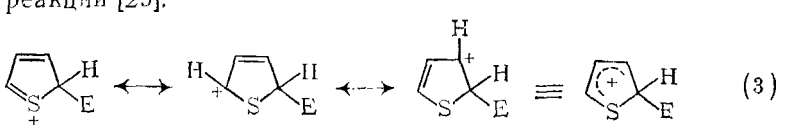
3. Из-за более благоприятной геометрии стерические эффекты проявляются в тиофеновых соединениях меньше, чем в бензольных аналогах *.

4. Наличие заместителя в α-положении тиофенового цикла оказывает значительно большее воздействие на реакционную способность, чем в случае бензольных аналогов. Например, 2,5-диметилтиофен успешно конкурирует с тиофеном и даже с 2-метилтиофеном при ацетилировании, а 2-алкокси- и 2-алкилтиотиофены наряду с ожидаемыми продуктами замещения в положении 5 образуют значительные количества 3-изомеров (см. табл. 19.1.3). Более того, дезактивирующие группы сильно затрудняют *орто*-замещение, даже если все остальные положения заняты.

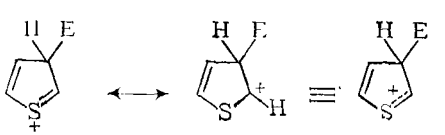
5. В ряду тиофена условия реакции оказывают большее влияние на электрофильное замещение, чем в ряду бензола. В случае тиофенов выбор реагентов и условий реакции более широк, но есть и специфические трудности, связанные с получением замещенных.

19.1.5.2. Ориентирующие эффекты заместителей

Для того чтобы предвидеть ориентацию, в идеальном случае следовало бы рассмотреть энергии переходных состояний, ведущих к различным образом замещенным тиофенам. Обоснованными моделями переходных состояний для электрофильного замещения тиофеновых соединений могут служить интермедиаты Уэланда (σ-комплексы) (схемы 3, 4). Их рассмотрение показывает, что степень делокализации заряда в σ-комплексе, ведущем к α-замещению (схема 3), больше, чем в интермедиате β-замещения (схема 4); это объясняет преимущественное протекание первого направления реакции [29].



(3)



(4)

* Такое заключение не вполне справедливо: например, замыкание насыщенного пятичленного цикла, конденсированного с тиофеновым ядром, протекает труднее, чем в случае бензольных аналогов, что объясняют как раз неблагоприятной (для этой реакции) геометрией тиофенового цикла — бо́льшими, чем для бензола (120°), внешними валентными углами тиофена (**1**) (см.: *R. Motoyama, E. Imoto,* J. Chem. Soc. Japan, 1957, **78**, 793; *Я. Л. Гольдфарб, М. С. Кондакова,* Изв. АН СССР, ОХН, 1961, 501; Новые направления химии тиофена./Под ред. Я. Л. Гольдфарба. М., Наука, 1976, с. 8; см. также разд. 19.1.5.4). — *Прим. перев.*

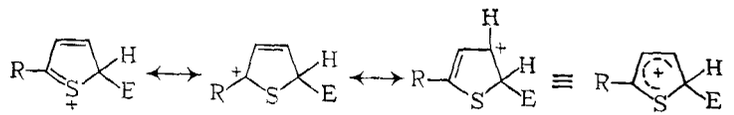
Таблица 19.1.4. Электрофильное замещение тиофенов, содержащих в положении 2 —I- или —I —M-заместители

Заместитель	Реакция (реагент)	Соотношение продуктов замещения		Литература
		4-изомер	5-изомер	
CHO	Бромирование	3	97	[30]
	Бромирование [а]	100	—	[30]
	Нитрование	75	25	[1] [б]
	Таллирование	—	100	[30а]
Ac	Хлорметилирование [в]	50	50	[30б]
	Ацетилирование [в]	—	100	[30а]
	Нитрование	75	25	[1] [б]
	Изопропилирование [а]	99	1	[30]
	Бромирование [а]	~100	—	[30]
	Ацетилирование [а]	90	10	[30в]
	Хлорметилирование [а]	~100	—	[30б]
CN	Нитрование	43	57	[1] [б]
COOH	Нитрование ($HNO_3 + AcOH$)	31	69	[1] [б]
	Нитрование ($HNO_3 + H_2SO_4$)	56	44	[28, p. 296]
NO_2	Нитрование ($HNO_3 + AcOH$)	85	15	[30а]
	Нитрование ($HNO_3 + H_2SO_4$)	63	37	[28, p. 296]
SO_3H	Нитрование	—	~100	[30]
SO_2Cl	Нитрование	75	25	[30]
	Хлорирование	~100	—	[30]
	Хлорсульфирование	~100	—	[30]
$^{+}NMe_3$	Нитрование	—	100	[30г]
$^{+}SMe_2$	Нитрование	60	40	[30д]

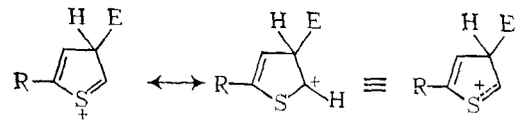
[а] В присутствии 2—3 моль хлорида алюминия на 1 моль тиофена. [б] В сс. [1] см. разд. IV-B-3, p. 52. [в] Очень низкий общий выход.

Сходная ситуация имеет место и для электрофильного замещения замещенных тиофенов (схемы 5—8), однако дополнительным фактором является стабилизирующее или дестабилизирующее влияние имеющегося заместителя на делокализованный σ-комплекс. Например, для 2-замещенных из четырех возможных направлений атаки (исключая атом серы, см. разд. 19.1.5.5) предпочтительным для $+I$-, $-I + M$-заместителей (R = Me, Cl, Br, OMe, NHAc и др.) является, очевидно, то, которое приводит к замещению свободного α-положения (схема 5), поскольку указанные заместители благодаря мезомерному эффекту дополнительно стабилизируют положительный заряд (ср. табл. 19.1.3). Такая дополнительная стабилизация невозможна при атаке положения 4 (схема 6) и менее эффективна в случае атаки положения 3 (схема 7). Хорошие условия делокализации заряда создаются, однако, при *ипсо*-атаке (схема 8), что делает ее привлекательной альтернативой β-замещения. Сопряжение $-I - M$-заместителей с заряженным циклом (схемы 5 и 7) приводит к дестабилизации σ-комплекса и увеличивает возможность образования 4-замещенных (схема 6).

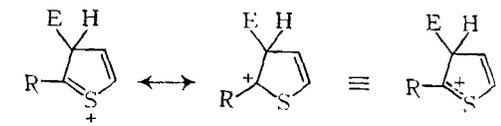
Чем сильнее этот электронный эффект (в зависимости от природы заместителя или условий реакции, как, например, при использовании влияния избытка катализатора), тем больше степень замещения в положение 4 (см. табл. 19.1.4).



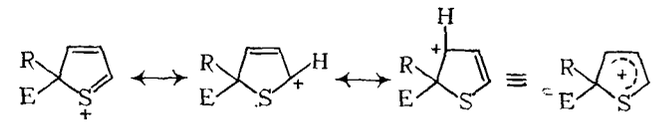
(5)



(6)

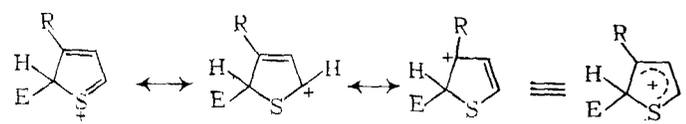


(7)

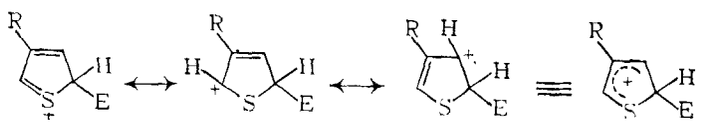


(8)

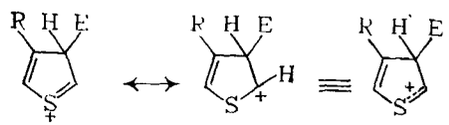
В случае 3-замещенных тиофенов (схемы 9—12) доводы, подобные рассмотренные выше, приводят к заключению, что $+I$-, $-I + M$-заместители должны благоприятствовать замещению в



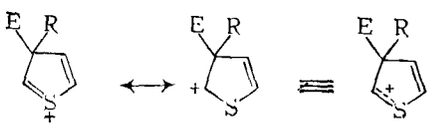
(9)



(10)



(11)



(12)

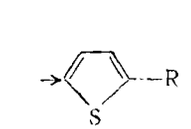
Таблица 19.1.5. Электрофильное замещение 3-замещенных тиофенов

Заместитель	Реакция	Соотношение продуктов замещения		Литература
		2-изомер	5-изомер	
	+I-, +M-Заместители			
Me	Формилирование	80	20	[30е]
	Ацетилирование	74	18	[28, p. 294]
	Таллирование	100	—	[28з]
$CHMe_2$	Формилирование	50	50	[28в]
	Ацетилирование	40	60	[28, p. 294]
Bu-*трет*	Формилирование	—	100	[30ж]
	Ацетилирование	—	100	[28, p. 294]
Циклопропил	Дейтерирование	100	—	[28и]
	Формилирование	100	—	[28и]
	Галогенирование	100	—	[28и]
	Нитрование	88	12	[28и]
Ph	Формилирование	94	6	[28к]
	Ацетилирование	70	30	[28к]
	−I + M-Заместители			
NHAc	Галогенирование	100	—	[30з]
	Нитрование	100	—	[30з]
SMe	Нитрование	100	—	[30и]
	−I − M-Заместители			
$\overset{+}{S}Me_2$	Нитрование	—	100	[30и]
COOH	Галогенирование	—	100	[1, p. 55]
	Нитрование	—	100	[1, p. 55]
CHO	Нитрование	—	100	[1, p. 55]
Ac	Ацетилирование *	—	100	[30в]

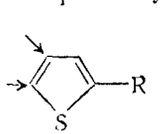
* В присутствии 2–3 моль хлорида алюминия на 1 моль тиофенового соединения.

положение 2, так как только при этом имеющийся заместитель может эффективно участвовать в сопряжении с кольцом (схема 9). Стерические факторы могут приводить к конкурирующей атаке в положение 5, что также достаточно благоприятно (схема 10). Группы с *−I − M*-эффектом в положении 3 должны препятствовать атаке в положение 2, но допускать атаку положения 5 и, в меньшей степени, положения 4 (см. схемы 9—12 и табл. 19.1.5).

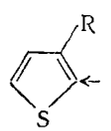
Ориентирующие эффекты различных заместителей в некоторых обычных реакциях электрофильного замещения представлены в табл. 19.1.3—19.1.5 и коротко суммированы ниже:



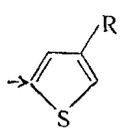
R = *+I-, −I + M*-заместители



R = *−I − M*-заместители



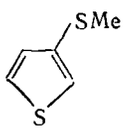
R = *+I-, −I + M*-заместители



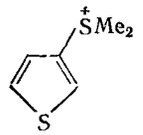
***R* = *−I − M*-заместители**

Результат взаимодействия с электрофильными реагентами полизамещенных тиофенов обычно можно предсказать, основываясь на изложенных выше представлениях.

Из данных, приведенных в табл. 19.1.3, видно, что при наличии в положении 2 тиофенового кольца *+I-*, *−I + M*-заместителей только нитрование приводит к образованию значительных количеств 3-изомеров, причем существенный *орто*-активирующий эффект метильной и метоксигрупп обычно подавлен доминирующим *α*-направляющим влиянием, присущим тиофену. Этот *орто*-эффект заместителей ярко проявляется, однако, в случае 3-замещенных тиофенов (см. табл. 19.1.5). При наличии *+I-*, *−I + M*-заместителей в положении 3 предпочтительна атака положения 2, если только нет серьезных стерических препятствий (например, при R = Bu-*трет*); *−I − M*-заместители в положении 3 направляют вступающий электрофил исключительно в положение 5. Так, 3-метилтиотиофен (**14**) при нитровании дает только 2-нитропроизводное, в то время как соответствующая 3-диметилтиенилсульфониевая соль (**15**) — исключительно 5-изомер. Соединения, несущие в *α*-положении электроноакцепторные заместители (*−I − M*) (см. табл. 19.1.4), при электрофильной атаке образуют 4- и 5-замещенные в различных соотношениях.

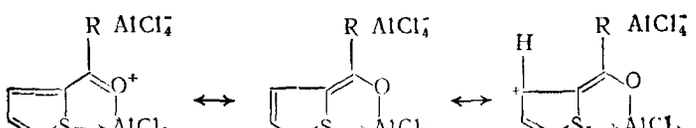


(14)



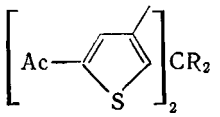
(15)

Интересно влияние большого избытка кислоты Льюиса (в частности, хлорида алюминия [30]), используемого в качестве катализатора. Результатом образования комплекса по карбонильной группе в положении 2 (как например, в структуре **16**) является повышенная дезактивация положений 3 и 5, приводящая при последующем замещении к образованию (преимущественно или исключительно) 2,4-дизамещенных продуктов (см. табл. 19.1.4). Используя этот прием, Гольдфарб и сотр. успешно осуществили алкилирование, галогенирование, ацилирование и хлорметилирование различных 2-ацилтиофенов, получив продукты, которые трудно синтезировать другим путем. Как ни странно, хлоралканы, часто используемые как растворители при реакциях Фриделя — Крафтса

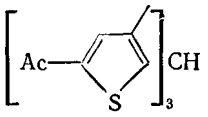


(16а) **(16б)** **(16в)**

(дихлорметан, хлороформ, четыреххлористый углерод) в избытке $AlCl_3$ при 100 °C алкилируют 2-ацетилтиофен с образованием бис- и трис(2-ацетилтиенил-4)метанов [(**17**), (**18**) и (**19**), соответственно] [31].



(**17**) R = H
(**18**) R = Cl



(**19**)

19.1.5.3. Применение в синтезе

Реакции электрофильного замещения тиофеновых соединений имеют широкое применение в синтезе. Условия проведения некоторых типичных реакций приведены в табл. 19.1.6. Алкилирование тиофена обычно неэффективно, и многие алкилтиофены получают восстановлением соответствующих ацилзамещенных по Хуан — Минлону (гидразин, KOH) или Клемменсену (Zn, Hg, HCl), причем оба этих метода в ряду тиофена дают хорошие результаты [32].

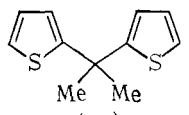
При взаимодействии тиофенов с формальдегидом и хлороводородной кислотой в присутствии хлорида цинка получают ди(тиенил-2)метаны, а с кетонами и 70 %-ной серной кислотой — аналогичные ди(тиенил-2)алканы, например (**20**) [33]. В таких условиях 2,5-диметилтиофен превращается в циклический тример (**21**) и тетрамер [34]. Галогенирование тиофенов можно без затруднений проводить ступенчато вплоть до образования пергалогенпроизводных, хотя в качестве побочных образуются также продукты присоединения. Однако иногда при использовании галогенов (Cl_2 или Br_2) трудно остановить реакцию на стадии моногалогенирования. Эта трудность может быть преодолена при использовании кинетически контролируемых методов, например путем применения *N*-бромсукцинимида в смеси уксусной кислоты и хлороформа [35] или *N*-хлорбензотриазола [36], а также через таллированный тиофен (см. табл. 19.1.3). Прекрасный метод получения 3-бромтиофена, промежуточного соединения в синтезе 3-замещенных тиофенов (см. разд. 19.1.7.2), основан на селективном α-дебромировании 2,3,5-трибромтиофена действием цинка и уксусной кислоты (о другом пути получения 3-бромтиофена (см. разд. 19.1.6.2). Тем же методом дебромирования из тетрабромтиофена, 2,4,5-трибром-3-метилтиофена и 3,5-дибром-2-метилтиофена получают соответственно 3,4-дибромтиофен, 4-бром-3-метилтиофен и 3-бром-2-метилтиофен. Другие методы α-дегалогенирования основаны на использовании натрия в жидком аммиаке, амальгам цинка, натрия или алюминия, меди и гипофосфорной кислоты, теллурида натрия (для удаления хлора) и алкоксида натрия в диметилсульфоксиде [37] 3-Нитротиофен можно получить действием водяного пара на 4-нитротио-

Таблица 19.1.6. Применение реакций электрофильного замещения тиофена в синтезе

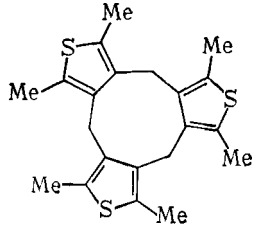
Реагенты	Продукты реакции	Выход, %	Литература[а]
PhN(Me)CHO, $POCl_3$	2-Формилтиофен [а]	71—74	[31а]
Me_2NCHO, $POCl_3$	То же	67	[31б]
Ac_2O, H_3PO_4 [б]	2-Ацетилтиофен [в]	74—79	[4, p. 503; 31в]
RCOCl, $SnCl_4$ [г]	2-Ацетилтиофен	79—83	[31г]
RCOCl, $AlCl_3$ [д]	3-Ацетил-2,5-дихлортиофен	73	[4, p. 505; 31д]
	2-Бензоилтиофен	88—89	
CH_2O, HCl	2-Хлорметилтиофен	40—41	[4, p. 501; 31е]
CH_2O, HCl, $ZnCl_2$	Ди(тиенил-2)метан	55	[129]
R_2CO, водн. H_2SO_4	Ди(тиенил-2)алканы	39—79	[33]
MeCHO, HCl, затем пиридин	2-Винилтиофен [е]	50—55	[127]
$Me_2C=CH_2$, H_2SO_4	2-, 3-*трет*-Бутил- и ди-*трет*-бутилтиофены	—	[4, p. 497]
Cl_2	2-Хлор- и 2,5-дихлортиофены	—	[33]
Br_2, AcOH	2-Бром- и 2,5-дибромтиофены	—	[4, p. 498]
	2,3,5-Трибромтиофен [ж]	75—85	[31ж]
	2,3-Дибромтиофен (из 3-бромтиофена)	—	[31з]
Br_2	4,5-Дибромтиофенкарбоновая-2 кислота (из тиофенкарбоновой-2 кислоты)	90—92	[4, p. 509]
N-Бромсукцинимид [з]	2-Бром-3-метилтиофен	—	[35]
I_2, HgO	2-Иодтиофен	72—75	[31и]
I_2, HNO_3	То же	68—72	[31к]
I_2, HgO, AcOH	Тетраиодтиофен	68—77	[4, p. 501; 31е]
HNO_3, Ac_2O	2-Нитротиофен [и]	70—85	[31л]
$Cu(NO_3)_2$, AcOH	2-Нитротиофен	~ 85	[31м]
$ClSO_3H$	Тиофен-2-сульфонилхлорид	72	[4, p. 513, 31н]
SO_3, пиридин	Тиофен-2-сульфокислота	86	[31о]

[а] При восстановлении дает 2-метилтиофен (78%); см. сс. [6] [б] Реакция идет с $(EtCO)_2O$ и $(PrCO)_2O$ (85—95%); аналогично ацилируются 5-метил-2-хлортиофен (65—70%) и 3-метилтиофен. [в] При взаимодействии продукта с галогеном и NaOH образуется тиофенкарбоновая-2 кислота (86—95%); см. сс. [4, p. 505; 31 д]. [г] Лучший метод синтеза высших ацилтиофенов. [д] Лучший метод для проведения реакций с участием дезактивированных тиофенов и ароилгалогенидов. [е] При использовании 2-бромтиофена образуется 5-бром-2-винилтиофен (35%). [ж] Исходное соединение для синтеза 3-бромтиофена (89—90%). [з] Хороший метод моногалогенирования. [и] Исходное соединение для получения солей 2-аминотиофена.

фен-2-сульфонилхлорид (см. табл. 19.1.4), получаемый нитрованием тиофен-2-сульфонилхлорида.

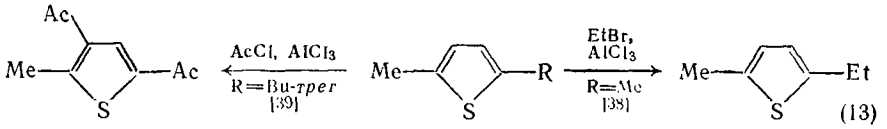


(**20**)

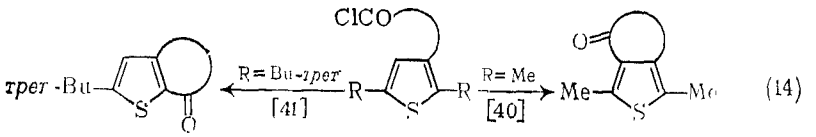


(**21**)

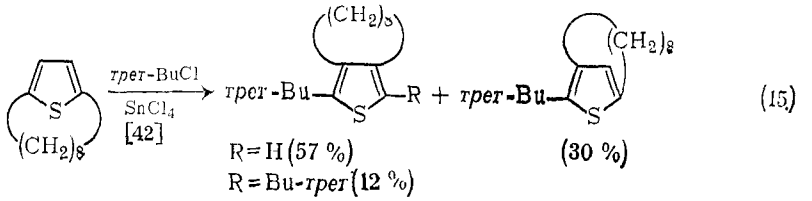
О лабильности алкильных групп в некоторых условиях уже упоминалось (см. разд. 19.1.5.1). Примеры некоторых интересных реакций такого типа представлены ниже (схемы 13—15). Особенно следует отметить декарбоксилирование в процессе нитрования. Например, лучшим методом получения 5-бром-2,4-динитротиофена является нитрование 5-бромтиофенкарбоновой-2 кислоты смесью серной и азотной кислот; соответствующий сложный эфир нитруется нормально [43].



(13)



(14)

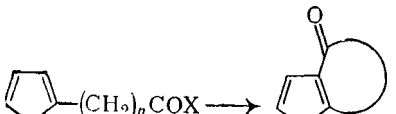


(15)

19.1.5.4. Электрофильные циклизации

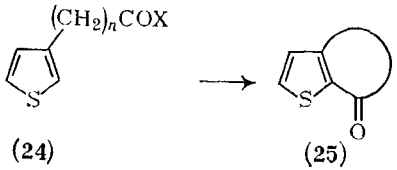
Внутримолекулярное ацилирование, например превращения (22)→(23) и (24)→(25) (схемы 16, 17), широко использовалось в ряду тиофена, причем наилучшим методом часто оказывалось действие полифосфорной кислоты на свободную карбоновую кислоту, а не циклизация в обычных условиях реакции Фриделя — Крафтса. Циклизация всегда идет преимущественно в α-положение, но может быть направлена и в β-положение, если α-положения заняты атомами хлора, метильными или другими алкильными группами. Атомы брома и *трет*-бутильные группы склонны к отщеплению, что препятствует их использованию в качестве блокирующих групп. В отличие от бензольных аналогов замыкание пятичленного цикла происходит с трудом, особенно между положениями 2 и 3, что указывает на необходимость бо́льших деформаций валентных углов в случае тиофеновых соединений [44]. Замыкание средних циклов на тиофеновом кольце также затруднительно. Хлорангидриды длинноцепных ω-(тиенил-2)алкановых кислот (**22**; X = Cl, $n > 9$) циклизуются в положение 4, если положение 5 блокировано, с образованием продуктов типа (**26**); если положение 5 свободно (при

$n = 8—12$) циклизация направляется в это положение и образуются интересные макроциклы (**27**). При десульфуризации (см. разд. 19.1.9.3) этих и родственных систем Гольдфарбом и сотр. был получен ряд душистых соединений — аналогов мускона и цибетона. В случае низших членов (**22**; $n = 5—9$) выделены циклические димеры (**28**) [32].



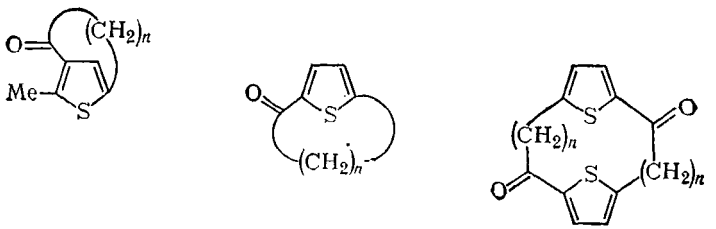
(16)

(**22**) (**23**)



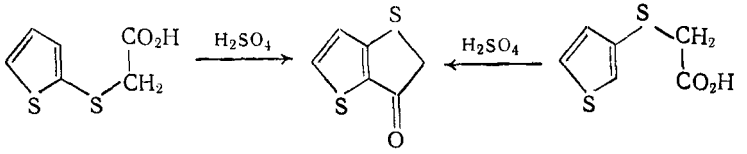
(17)

(**24**) (**25**)



(**26**) n = 10, 11 (**27**) (**28**)

Высокая реакционная способность α-положения подчеркивается тем фактом, что как (тиенил-2-тио)-, так и (тиенил-3-тио)уксусные кислоты превращаются при циклизации в один и тот же тиенотиофенон (схема 18), причем в первом случае происходит *ипсо*-атака с последующей перегруппировкой [45].

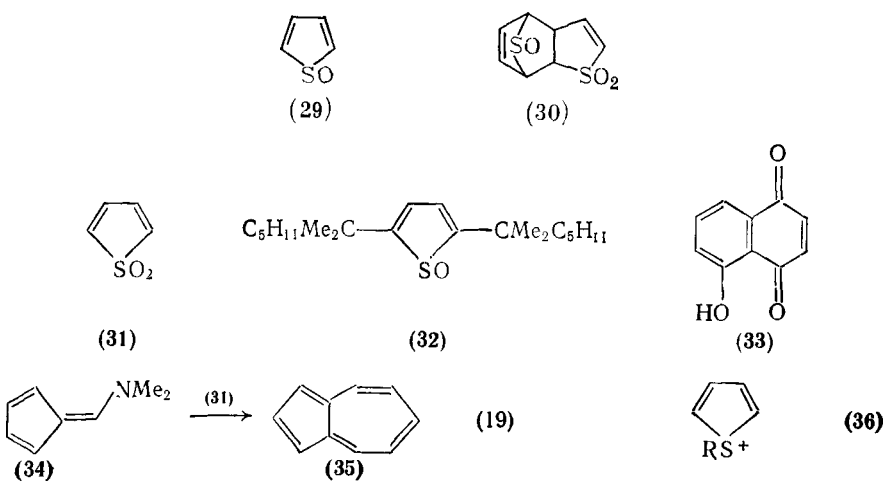


(18)

19.1.5.5. Реакции по атому серы

Известно удивительно мало реакций, идущих по атому серы тиофенового цикла, что подчеркивает высокую степень участия

серы в сопряжении и связанную с этим ее положительную поляризацию. К тому же такие реакции требуют нежелательного участия *d*-орбиталей атома серы. Действительно, все имеющиеся данные подтверждают, что производные тиофена, замещенные по атому серы, полностью лишены ароматичности. Известны только две реакции, включающие атаку по атому серы, хотя несомненно, что подобным образом может протекать и разложение тиофена под действием энергичных электрофилов и окислителей. Первая из этих реакций — окисление с помощью реагентов, являющихся источниками гидрокси-катионов (^+OH), например пероксидов, пероксикислот и гипохлоритов. Все попытки выделить при таком окислении сульфоксид (**29**) оказались безуспешными из-за его быстрого превращения в димер и дальнейшего окисления с образованием соединения (**30**). Сульфон (**31**) также отличается высокой реакционной способностью, однако может быть выделен. Оба оксида активно участвуют в циклоприсоединении по Дильсу — Альдеру, причем могут выполнять роль как диена, так и диенофила. Стабильность как сульфоксида, так и сульфона повышается при наличии заместителей в цикле, и, например, 2,5-диметил-, 2,5-дибутил, 3,4-дихлор-, тетрафенил-, бензо- и дибензопроизводные могут быть выделены как вполне стабильные вещества. То, что в таких соединениях связи атома серы расположены по осям тетраэдра, подтверждается неэквивалентностью метильных групп в спектре ПМР соединения (**32**); из данных спектроскопии ПМР определена энергия активации инверсии, равная 61,95 кДж/моль [46]. Диеновый характер сульфона (**31**) был изящно использован, например, в синтезах юглона (**33**) и азулена (**35**) [48] (схема 19), осуществляемых путем его взаимодействия с бензохиноном и производным фульвена (**34**), соответственно. В обоих случаях сразу после циклоприсоединения происходит хелетропное элиминирование диоксида серы.



(29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (19) (36)

Другой важной реакцией по атому серы является алкилирование (или протонирование*) с использованием «жесткого» электрофила, например фторбората триметилоксония, алкилфторсульфонатов или алкилгалогенидов в присутствии фторбората или перхлората серебра [49]. И в этом случае спектроскопические и химические данные подтверждают, что тиофениевые соли (**36**) непланарны и обладают диеновым характером (хотя реакции циклоприсоединения для них не наблюдались); их УФ-спектры очень напоминают спектры рассмотренных выше оксидов**.

19.1.6. НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ТИОФЕНОВ

19.1.6.1. Общие сведения о реакционной способности

Казалось бы, что поскольку электрофильное замещение в ряду тиофена протекает легче, чем в ряду бензола, то нуклеофильное замещение должно быть менее эффективным. Это, однако, далеко от истины. Теоретические исследования, рассмотрение интермедиатов и экспериментальные данные показывают, что для обоих типов реакций замещения наблюдается сходное (более чем тысячекратное) увеличение реакционной способности (см. табл. 19.1.7). В отличие от бензолов при любом взаимном расположении галогена и нитрогруппы в молекуле галогеннитротиофена наблюдается сильная активация галогена в реакциях нуклеофильного замещения. Это становится понятным при рассмотрении интермедиатов Майзенхаймера (см., например, схемы 20, 21): (1) в σ-комплексе, образуемом тиофеновым соединением, нитрогруппа более эффективно участвует в делокализации отрицательного заряда, чем в случае бензольного аналога; (2) в случае тиофенов достигается лучшее, чем в случае бензолов, сопряжение нитрогруппы с кольцом, обусловленное бóльшим вкладом структур типа (**37**) по сравнению с (**38**); (3) во всех галогеннитротиофенах, кроме 4-галоген-2-нитротиофенов, которые менее реакционноспособны из-за худших условий делокализации заряда (по реакционной способности они близки к

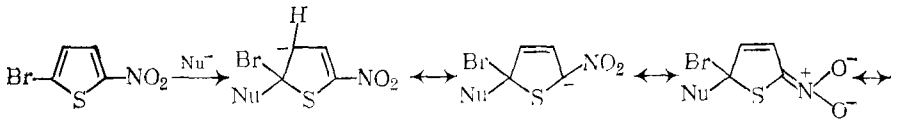
* Протонирование тиофена и многих его замещенных направляется не по атому серы, а по α-углеродному атому с образованием в ряде случаев стабильных σ-комплексов (см.: *H. Hogeveen*, Rec. trav. chim., 1966, **85**, 1072; *H. Hogeveen, R. M. Kellogg, K. A. Kuindersma*, Tetrahedron Lett., 1973, 3929; *Л. И. Беленький, А. П. Якубов, Я. Л. Гольдфарб*, ЖОрХ, 1975, **11**, 424; *А. П. Якубов, Н. В. Григорьева, Л. И. Беленький*, ЖОрХ, 1978, **14**, 641). — *Прим. перев.*

** В последнее время открыт и изучается еще один тип реакций по атому серы тиофена и некоторых его замещенных: образование S-илидов при реакции с «электрофильными» карбенами, содержащими два электроноакцепторных заместителя, например, с дикарбэтоксикарбеном (см: *W. Ando, H. Higuchi, T. Migita*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 3365; *R. J. Gillespie, J. Murray-Rust, P. Murray-Rust, A. E. A. Porter*, Chem. Comm., 1978, 83; *R. J. Gillespie, A. E. A. Porter*, J. Chem. Soc., Perkin I, 1979, 2624; *В. М. Шостаковский, А. Е. Васильвицкий, В. Л. Златкина, О. М. Нефедов*, Изв. АН СССР. Сер. хим., 1980, 2180; *В. А. Николаев, И. К. Коробицына*, Журн. ВХО им. Д. И. Менделеева, 1979, **24**, 496). — *Прим. перев.*

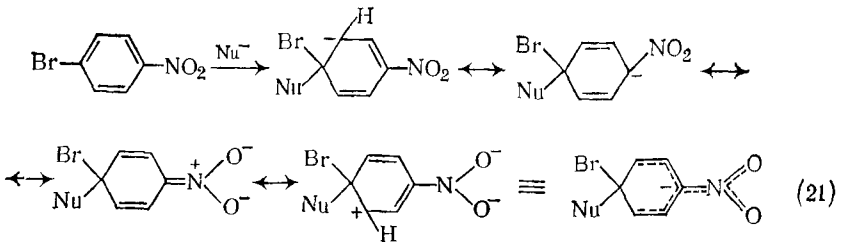
Таблица 19.1.7. Относительные скорости реакций бромнитротиофенов и бромнитробензолов с пиперидином при 25 °С [1, p. 69]

Соединение	Относительная скорость реакции	Соединение	Относительная скорость реакции
1-Бром-3-нитробензол	1	4-Бром-2-нитротиофен	1360
		2-Бром-4-нитротиофен	Очень высокая
1-Бром-4-нитробензол	185	5-Бром-2-нитротиофен	28 400
1-Бром-2-нитробензол	1620	2-Бром-3-нитротиофен	632 000
		3-Бром-2-нитротиофен	2 500 000
		3-Бром-4-нитротиофен	Очень высокая

1-галоген-2-нитробензолам), наблюдается эффективная активация. Хотя большинство исследований нуклеофильного замещения в ряду тиофена проведено на галогеннитропроизводных, сделанные выводы имеют общее значение. Например, 3-бромтиофенкарбальдегид-2 при взаимодействии с таким мягким нуклеофилом, как азид натрия в диметилсульфоксиде, дает 3-азидотиофенкарбальдегид-2 — исходное вещество в синтезе 3-аминотиофенкарбальдегида-2 и затем тиено[3,2-*b*]пиридинов [50].

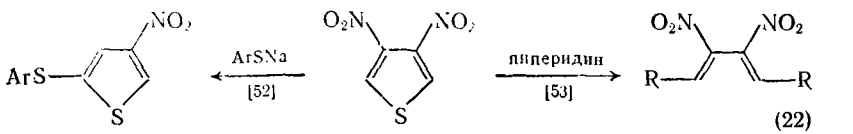


(37) (20)

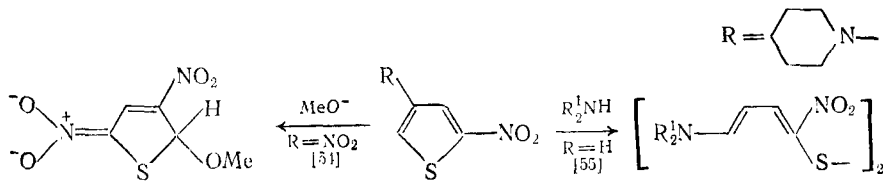


(38) (21)

Высокая реакционная способность по отношению к нуклеофилам может проявляться удивительным образом. Например, 2-бром-3,4,5-тринитротиофен удается перекристаллизовать только из концентрированной азотной кислоты — так велика его реакционная способность в отношении всех протонных растворителей [51]. Другие нитротиофены способны к замещению нитрогруппы, кине-замещению и раскрытию цикла (схемы 22, 23).

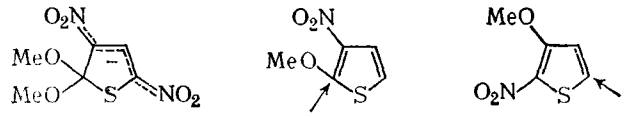


(22)



(23)

Вследствие такой высокой реакционной способности по отношению к нуклеофилам тиофеновые соединения очень легко образуют комплексы Майзенхаймера [54]. Например, константа образования комплекса (**39**) из 2-метокси-3,5-динитротиофена выше, чем соответствующая константа для 2,4,6-тринитроанизола в сопоставимых условиях [56]. Метоксимононитротиофены (**40**) и (**41**) также легко превращаются в комплексы Майзенхаймера, причем атака метоксид-иона направляется в положения, указанные стрелками.



(39) (40) (41)

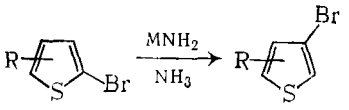
19.1.6.2. Применение в синтезе

Неактивированные галогентиофены способны к некоторым удивительным превращениям под действием нуклеофилов. Например, при кратковременном действии амидов щелочных металлов в жидком аммиаке α-бромтиофены быстро превращаются с высоким выходом в β-бромтиофены (схема 24, см. также табл. 19.1.8), что является лучшим методом синтеза многих β-бромтиофенов. α-Хлортиофены инертны в условиях этой реакции, а α-иоданалоги в некоторых случаях подвергаются перегруппировке (см. табл. 19.1.8). Эта реакция очень чувствительна к изменению условий, и при замене амида натрия амидом калия или при изменении температуры или соотношения реагентов образуется 3-аминотиофен [57]. Реакция не проходит через дегидротиофеновый интермедиат, но представляет собой, по существу, диспропорционирование — сложную

Таблица 19.1.8. Перегруппировки α-галогентиофенов при действии амидов металлов в жидком аммиаке (20 мин, —33 °С) [53]

α-Галогентиофен	Реагент (моль)	Продукт реакции	Выход, %
2-Бромтиофен	$NaNH_2$ (2)	3-Бромтиофен	73
2-Бромтиофен	KNH_2 (2)	3-Аминотиофен	74
2-Бром-5-метилтиофен	KNH_2 (6)	3-Бром-5-метилтиофен	72
2-Бром-3-метилтиофен	KNH_2 (3)	3-Бром-4-метилтиофен	67
2,5-Дибромтиофен	$NaNH_2$ (4)	3,4-Дибромтиофен	73
2,4-Дибром-5-метилтиофен	$NaNH_2$ (3)	3,4-Дибром-5-метилтиофен	64
2-Иодтиофен	KNMePh (6)	3-Иодтиофен	77

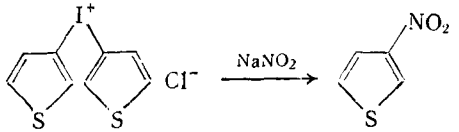
последовательность процессов межмолекулярного переноса брома, начинающуюся с отрыва протона от тиофенового цикла и проходящую через полибромтиофены, причем в итоге в качестве термодинамически выгодного иона образуется 3-бром-2-тиенильный анион. Продукты аминирования возникают, по-видимому, из полибромтиофена, а не из 3-бромтиофена.



(24)

Важные реакции нуклеофильного замещения галогентиофенов протекают в присутствии меди и ее соединений (табл. 19.1.9). Особо следует отметить синтез β-хлортиофенов, которые легко получаются обменом брома в соответствующих бромпроизводных при действии хлорида меди(I) в горячем диметилформамиде. Классическая реакция Хартли, хотя и была подвергнута несправедливой критике в работе [58], эффективна в ряду тиофена; 3-бромтиофенкарбоновая-4, -карбоновая-2 и 2-бромтиофенкарбоновая-3 кислоты гладко реагируют с активными метиленовыми соединениями, например с ацетоуксусным эфиром, бензоилацетонитрилом, ацетилацетоном и т. д. [36] (см. табл. 19.1.9). Взаимодействие ацетиленидов меди с иодтиофенами получены многочисленные аналоги природных тиенилацетиленов (см. табл. 19.1.9).

Легкодоступная иодониевая соль (42) способна к реакциям нуклеофильного замещения; например, при взаимодействии с нитритом натрия получается труднодоступный 3-нитротиофен (43) [59] (схема 25).



(42) (43)

(25)

Таблица 19.1.9. Некоторые реакции галогентиофенов, катализируемые медью

Th — остаток тиофена (тиенил)

Реагенты и условия реакции	Заместители в исходном тиофене	Заместители в продукте реакции	Выход продукта, %	Литература
CuCN, пиридин, нагревание	2-I-5-Me	2-CN-5-Me	73	[57а]
CuCN, хинолин, нагревание	Ди-Br (все 4 изомера)	Ди-CN	46—71	[77]
CuO, KI, MeOH, нагревание	3-Br	3-OMe	81	[57б]
CuSBu, хинолин	2-Br	2-SBu	92	[57в]
Cu, K_2CO_3, ArSH, пиридин, нагревание	2-I	2-SAr	55—75	[57г]
Cu, K_2CO_3, $PhNO_2$, PhNHAc, нагревание	„	2-NAcPh	34	[57д]
CuC≡CMe, пиридин, нагревание	„	2-C≡CMe	—	[57е]
Cu, K_2CO_3, $I(CF_2)_3I$, пиридин, нагревание	„	2-$(CF_2)_3$Th-2	25	[57ж]
2-Cu-1-Me-пиррол, пиридин, нагревание	2(3)-I	2(3)-(1-Me-пирролил-2)	—	[57з]
CuCl, ДМФ, нагревание	2(3)-Br	2(3)-Cl	95—98	[57и]
	Ди-Br (все изомеры)	Ди-Cl	80—95	[57и]
	Три-Br (все изомеры)	Три-Cl	60—85	[57и]
	Тетра-Br	Тетра-Cl	30	[57и]
Cu, NaOEt, EtOH, $AcCH_2CO_2Et$	3-Br-4-CO_2H	3-CH_2CO_2Et-4-CO_2H	95	[57к]
	3-Br-2-CO_2H	3-CH_2CO_2Et-2-CO_2H	89	[57к]

19.1.7. МЕТАЛЛИРОВАНИЕ И ОБМЕН ГАЛОГЕНА НА МЕТАЛЛ

19.1.7.1. Металлирование тиофенов

Реакция Гилмена нашла широкое применение в ряду тиофена. Металлирование тиофенов лучше всего проводить действием литийорганических производных, обычно *н*-бутиллития, в эфирном растворе, но иногда используют также магний-, натрий- и ртутьорганические производные. Металлирование протекает быстро и практически количественно при комнатной температуре, в большинстве случаев с высокой региоспецифичностью и приводит к α-металлированным тиофенам (табл. 19.1.10). В отличие от других реакций нуклеофильного замещения заместители в положении 2, кроме α-пиридила, не влияют на эту позиционную селективность, а сказываются только на скорости металлирования, что можно видеть по результатам конкурирующих реакций. Металлирование бутиллитием начинается с координации электроположительного металла по атому серы тиофенового кольца, после чего происходит отрыв соседнего наиболее кислого протона бутил-анионом и замещение его металлом. Вследствие этого селективность металлирования β-замещенных тиофенов определяется сочетанием ряда факто-

Таблица 19.1.10. Влияние заместителей в положениях 2 и 3 тиофенов на направление металлирования

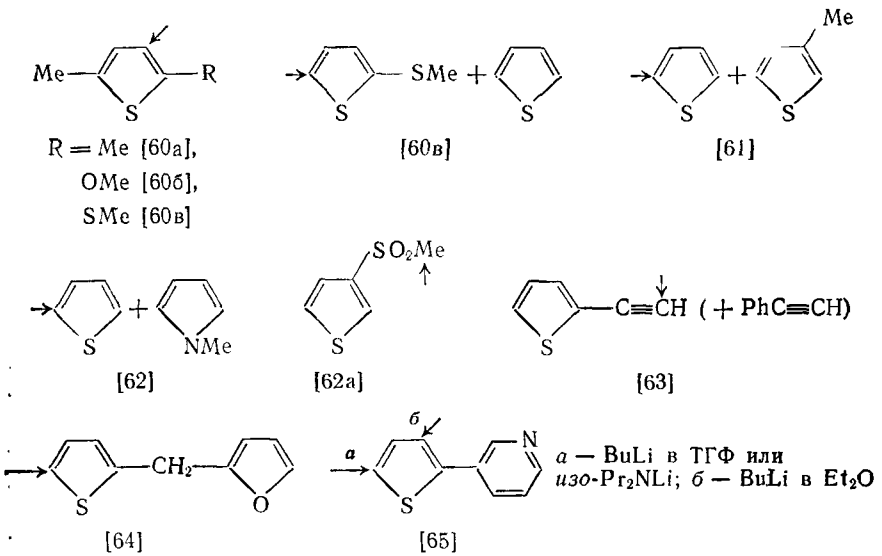
Заместитель	Металлирующий агент (растворитель)	Металлируемые положения (соотношение, %)	Суммарный выход, %	Литература
H	*н*-BuLi (Et_2O)	2	87, 100	[59а]
H	*н*-BuLi (Et_3N)	2	100	[59а]
2-Me	*н*-BuLi (Et_2O)	5	75	[59а]
3-Me	PhLi (Et_2O)	2,5 (21 : 79)	87	[59а]
3-Me	*н*-BuLi (Et_2O)	2,5 (20 : 80) [а]	79	[71]
3-Et	*н*-BuLi (Et_2O)	2,5 (15 : 85) [а]	75	[71]
3-*изо*-Pr	*н*-BuLi (Et_2O)	2,5 (5 : 95) [а]	69	[71]
3-*трет*-Bu	*н*-BuLi (Et_2O)	2,5 (1 : 99) [а]	73	[71]
3-Ph	*н*-BuLi (Et_2O)	2,5 (45 : 55)	72	[59а]
3-CH_2Ph	*н*-BuLi (Et_2O)	2,5 (12 : 88)	80	[59б]
2-CH_2NMe_2	*н*-BuLi (ТГФ)	5	50	[59а]
3-CH_2NMe_2	*н*-BuLi (Et_2O)	2	80	[59а]
2-CH_2OMe	*н*-BuLi (Et_2O)	5	Хороший	[59в]
3-CH_2OMe	*н*-BuLi (Et_2O)	2	»	[59в]
3-$CH(OEt)_2$	*н*-BuLi (Et_2O)	2	16	[59г]
3-$CONMe_2$	*н*-BuLi (Et_2O)	2	41	[59в]
2-SO_2Bu-*трет*	*н*-BuLi (Et_2O)	3 и 5	59—68	[59д]
3-SO_2Bu-*трет*	*н*-BuLi (Et_2O)	2 и 5 [б]	36	[59д]
2-OMe	*н*-BuLi (Et_2O)	5	67	[59а]
3-OMe	*н*-BuLi (Et_2O)	2	86	[59а]
3-OBu-*трет*	*н*-BuLi (Et_2O)	2	—	[59а]
2-SMe	*н*-BuLi (Et_2O)	5	87	[59а]
3-SMe	*н*-BuLi (Et_2O)	2	70	[59а]
2-Br	*изо*-Pr_2NLi (Et_2O) (—70° C)	5	Хороший	[59е]
3-Br	*н*-BuLi (Et_2O)	2 [в]	—	[59а]
3-CN	(Тиенил-3)литий (Et_2O)	2	80	[59а]
3-NO_2	*изо*-Pr_2NLi (Et_2O, ГМФТА)	2	Хороший	[59е]

[а] В присутствии ТМЭДА получается 93—100% 5-изомера и очень небольшое количество 2-изомера. [б] При действии эквимольного количества BuLi литий вступает в положение 2, при избытке BuLi образуется продукт диметаллирования в положения 2 и 4, а не 2 и 5 (см. *Ф. М. Стоянович, Я. Л. Гольдфарб, Г. Б. Черманова*, Изв. АН СССР. Сер. хим., 1973, 2285). — *Прим. перев.* [в] Образуется в результате обмена галогена на металл и последующего металлирования (см. разд. 19.1.7.2).

ров: относительной кислотности, способности заместителя в β-положении к координации и стерических препятствий. Например, в случае 3-алкилтиофенов с увеличением объема заместителя в положении 3 увеличиваются относительные количества 5-замещенных, причем при использовании реагента с большими стерическими требованиями, например бутиллития в присутствии тетраметилэтилендиамина (ТМЭДА), эта тенденция усиливается (см. табл. 19.1.10). Однако если заместитель в положении 3 имеет гетероатом, способ-

ный к координации с литием, то металлирование идет только в положение 2. Особенно сильным активирующим действием обладает сульфонильная группа в положении 2 или 3; при этом легко получаются продукты диметаллирования. В случае 2,5-дизамещенных металлирование может направляться в β-положение, причем легкость и направленность металлирования также определяется возможностью координации и кислотностью протонов в свободных положениях. В отличие от соединений ряда бензола металлирование в боковую цепь в случае тиофенов наблюдается относительно редко, но если заместители имеют достаточно высокую кислотность (например, группы SO_2Me или C≡CH), то металлирование боковой цепи может конкурировать с металлированием α-положения гетероцикла. Тиофеновые соединения металлируются легче, чем их фурановые или пиррольные аналоги; такие функциональные группы, как альдегидная и кетонная, могут быть защищены путем превращения в соответствующие ацетали.

Направления атаки при конкурирующем металлировании тиофенов и их смесей:



Металлирование облегчается при добавлении координирующих аминов типа ТМЭДА или при использовании мощных ненуклеофильных оснований, например диизопропиламида лития, с помощью которого даже бром- и нитротиофены можно достаточно избирательно металлировать при —70 °C.

19.1.7.2. Обмен галогена на металл

Столь же широкое применение и значение в синтезе как металлирование имеет и реакция обмена галогена на металл, в ходе

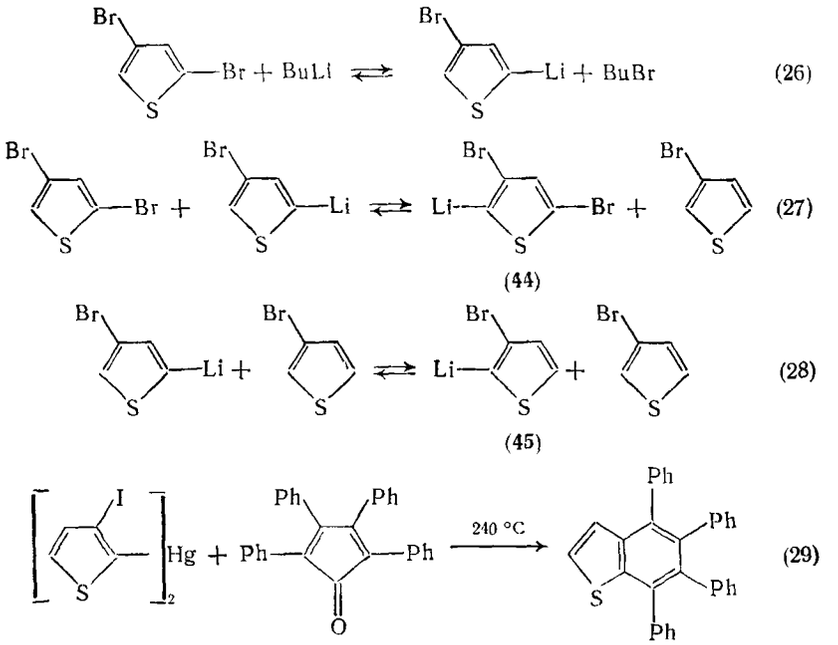
Таблица 19.1.10а. Обмен атома галогена в галогентиофенах на металл при действии BuLi в эфире

Заместители в исходном тиофене	Заместители в продукте реакции (соотношение изомеров)	Общий выход %	Литература
3-Br	3-Li	78	[66]
2,3-Ди-Br	3-Br-2Li	70	[68]
2,4-Ди-Br	4-Br-2-Li	55	[68]
2,5-Ди-Br	5-Br-2-Li	81	[71]
3,4-Ди-Br	4-Br-3-Li	77	[68]
2-Br-3-I	3-I-2-Li [а]	20—26	[70]
	2-I-3-Li [б]	95	[70]
3-Br(I)-2-Cl	3-Li-2-Cl	51—58	[69]
4-Br-2-Cl(F)	4-Li-2-Cl(F)	47—76	[69]
2,5-Ди-Cl	2-Li-5-Cl	63	[67]
2,3,5-Три-Br	3,5-Ди-Br-2-Li	75	[71]
2,3,4,5-Тетра-Br(Cl)	3,4,5-Три-Br-2-Li	70—94	[72]
2,5-Ди-Br-3-Me	2- и 5-Li-3-Me (19 : 81)	88	[71]
2,5-Ди-Br-3-Et	2- и 5-Li-3-Et (23 : 77)	81	[71]
2,5-Ди-Br-3-Pr-*изо*	2- и 5-Li-3-Pr-*изо* (28 : 72)	70	[71]
2,5-Ди-Br-3-Bu	2- и 5-Li-3-Bu (57 : 43)	80	[71]

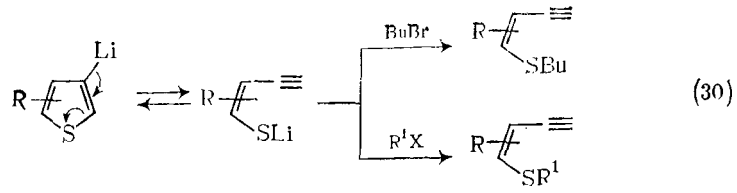
[а] EtLi, −70 °C. [б] EtLi, −100 °C.

которой происходит нуклеофильная атака по атому галогена. Фтор- и хлортиофены, как правило, инертны, но бром- и иодпроизводные реагируют с *н*-бутиллитием почти мгновенно при —70 и даже при —100 °C в эфирном растворе, образуя равновесные смеси, положение равновесия в которых почти нацело сдвинуто в сторону соответствующего тиениллития (табл. 19.1.10а). Если возможно протекание реакции по нескольким направлениям, то при —70 °C всегда преимущественно идет обмен галогена на металл, а не металлирование; обмен α-галогена предпочтительнее, чем обмен β-галогена, причем при подходящих температурах обмен иода на литий идет значительно легче, чем обмен брома (см. табл. 19.1.10а). Одновременно можно провести селективный обмен одного, двух или большего числа атомов галогена. Если атом лития в процессе обмена вступает в положение цикла с не самой высокой кислотностью, например в β-положение, то реакционная смесь, которая при —70 °C стабильна, в процессе нагревания до комнатной температуры подвергается сложной последовательности процессов металлирования и равновесного обмена галогена на металл, в результате чего образуется смесь продуктов, имеющих атом лития в наиболее кислотных центрах (см., например, схемы 26—28). Эта перегруппировка напоминает кине-замещение бромтиофенов под действием амидов металлов (см. разд. 19.1.6.2). В частности, 2,4-дибромтиофен при

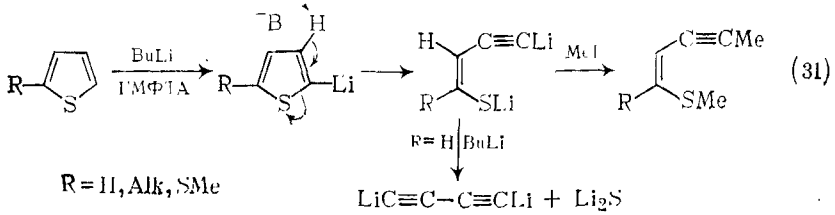
комнатной температуре превращается в смесь 3,5-дибром- (44) и (3-бромтиенил-2)лития (45). Этот процесс можно рассматривать как нуклеофильную атаку по электроположительному атому металла. Так, если 2-хлортиофен металлируется в свободное положение 5, то 2,5-дихлор- и тетрахлортиофены подвергаются при комнатной температуре обмену галогена на металл, что отражает значительный *—I*-эффект дополнительных атомов галогена. Более того, поскольку при обмене атома Br на Li стерическое перекрывание уменьшается, то наблюдается обратное соотношение продуктов, образующихся при атаке положений 2 и 5, по сравнению с процессом металлирования (ср. табл. 19.1.10 и 19.1.10а). Производные *о*-галогенфениллития даже при —100 °C отщепляют галогенид лития и превращаются в дегидробензол. Такая тенденция, однако, не характерна для соответствующих тиофенов; даже в случае производного иодтиенилртути имеется очень мало доказательств образования дегидротиофена при 240 °C (схема 29).



Производные (тиенил-3)лития подвергаются обратимому раскрытию кольца в кипящем эфире, причем образуются меркантовинилацетилены (схема 30), что доказывается получением стабильных продуктов их реакции с бутилбромидом, образовавшимся из бутиллития, или со специально добавленным электрофилом [73]. В случае (тиенил-2)лития обнаружено аналогичное раскрытие кольца, которое происходит в присутствии избытка бутиллития и гексаметилтриамидофосфата (ГМФТА) (схема 31) [74].



(30)



(31)

19.1.7.3. Применение в синтезе

Металлированные тиофены принадлежат к числу наиболее гибких интермедиатов, широко используемых в синтезе, и позволяют региоселективно вводить самые разнообразные заместители в α- или β-положение тиофенового кольца (табл. 19.1.11). Выходы обычно высоки и набор используемых реагентов весьма разнообразен. При использовании дилитиевого производного одновременно можно ввести два одинаковых заместителя [75]; последовательное введение двух различных групп может быть осуществлено без выделения промежуточного соединения («в одном сосуде») [76, 77].

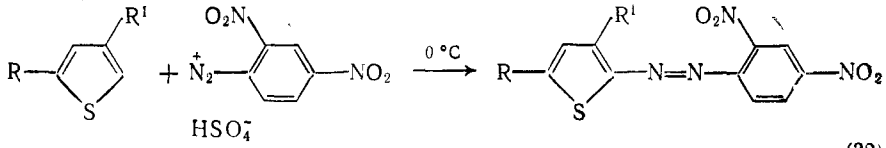
Таблица 19.1.11. Некоторые реакции производных тиенилития
Th — остаток тиофена (тиенил)

Реагент	Заместители в исходном тиофене	Заместители в продукте реакции или продукт реакции	Выход, %	Литература
D_2O	2(3)-Li	2(3)-D	Высокий	[74а]
T_2O	2(3)-Li	2(3)-T	»	[59а, p. 164]
EtBr	2-Li	2-Et	61	[59а, p. 146]
Me_2SO_4	2-Li	2-Me	65	[59а, p. 159]
TsOMe	5-MeO-2-Li	5-MeO-2-Me	78	[59а, p. 159]
MeCHO	2-Li	2-MeCHOH	73	[59а, p. 130]
PhCHO	2-Li	2-PhCHOH	54	[59а, p. 130]
Ph_2CO	2-Li	2-Ph_2COH	84	[59а, p. 130]
Me_2NCHO	3-Br-2-Li	3-Br-2-CHO	70	[74б]
CO_2	2(3)-Li	2(3)-CO_2H	Высокий	[59а, p. 124]
PhCN	2(3)-Li	2(3)-PhCO	89 (75)	[59а, p. 117]
Оксиран	5-MeO-2-Li	5-MeO-2-$(CH_2)_2$OH	50	[59а, p. 200]
Me_2NCOCl	2-Li	2-$CONMe_2$	62	[74в]
Me_2NCO_2Et	2-Li	(Th-2)$_2$CO	92	[74в]
Cl_2	3-Br-4-Li	3-Br-4-Cl	55	[59а, p. 194]
Cl_3CCN	2-Li	2-Cl	40	[74г]
$FClO_3$	2-Li	2-F	49	[59а, p. 218]
S_8, затем EtI	5-EtS-2-Li	2,5-Ди-EtS	71	[59а, p. 193]
SO_2	3-Li	3-SO_2H	83	[59а, p. 222]
[(4-Br-Th-3)S]$_2$	3-Li	3-[(4-Br-Th-3)S]Th	80	[74д]
Ph_3SiCl	2-Li	2-$SiPh_3$	63	[59а, p. 261]
$SnCl_4$	2-Li	(Th-2)$_4$Sn	66	[59а, p. 266]
(*изо*-$PrCO_2)_4$Pb	2-Li	(Th-2)$_4$Pb	53	[59а, p. 269]
PBr_3	3-Li	(Th-3)$_3$P	50	[59а, p. 271]
$B(OBu)_3$	4-Br-2-Li	4-Br-2-$B(OH)_2$	80	[74е]
$CuCl_2$	3-Br-4-Li	(3-Br-Th-4)$_2$	52	[74ж]
$ClCH=CHCl_2$ (*транс*)	2(3)-Li	[Th-2(3)]$_2I^+$	69 (61)	[59]

19.1.8. РАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ТИОФЕНОВ

Хотя ионные реакции несомненно являются наиболее важными и полезными реакциями в ряду тиофена, однако предсказываемая теорией высокая предпочтительность реакций тиофенов с радикальными реагентами по α-положениям должна сделать радикальные реакции более привлекательными. Использование радикалов позволяет наметить интересные пути синтеза таких производных, которые трудно получить обычными способами. Однако в этой области опубликовано относительно небольшое число работ.

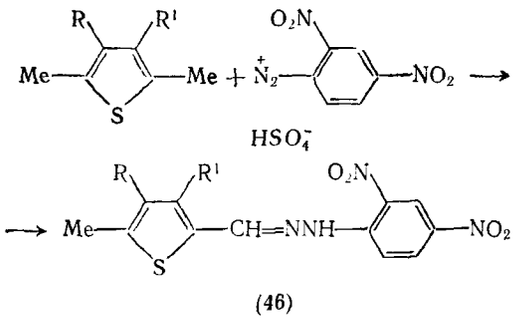
Один из лучших способов получения арилтиофенов основан на реакции Гомберга — Бахмана [78, 79]. Выходы невысоки (20—50 %), но исходные вещества легко доступны, и метод отличается простотой. Для получения оптимальных выходов необходимо использовать большой избыток тиофенового соединения и, как правило, проводить реакцию в апротонной среде. Образующаяся в небольшом количестве (5—15 %) примесь β-арилированного изомера обычно легко отделяется; метод позволяет вводить разнообразные гетероарильные группы. Родственная реакция Меервейна дает сходные результаты; в обоих случаях влияние заместителя невелико [80]. Несколько неожиданные результаты были получены с сильно электрофильными солями диазония, например с хлоридом 2,4-динитробензолдиазония [81], который арилирует тиофен, 2- и 3-метилтиофены даже при 0 °С, но с 2-фенил-, 2-*трет*-бутил- и 2,4-диметилтиофенами дает продукты азосочетания (схема 32). В случае полиметилтиофенов происходит атака по α-метильной группе с образованием гидразонов (**46**) с выходами до 93 % (схема 33). Механизмы этих реакций пока не выяснены.



(32)

R = Ph, CMe_3; R¹ = H; R = R¹ = Me

Для большинства других арилирующих агентов в смеси образующихся α- и β-замещенных содержание первых составляет 90—95 %; исключением является фенилазотрифенилметан, в случае которого соотношение α- и β-фенилированных продуктов составляет 4 : 1.



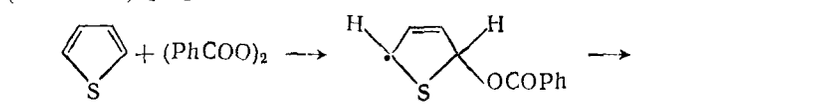
(33)

(46)

R = H, R' = H, Me; R = R' = Me

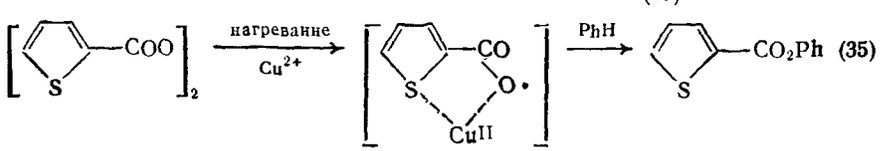
Реакционная способность по отношению к радикалам у тиофенов лишь немного выше, чем у бензола: например, в случае арильных радикалов она не более, чем в два раза выше реакционной способности бензола, а в случае алкильных радикалов — не более, чем в 9 раз. Для фенилирования α- и β-положений тиофена факторы парциальной скорости составляют соответственно 7,25 и 0,5.

Попытка фенилирования тиофена бензоилпероксидом (схема 34) привела преимущественно к 2,2'-битиенилу (**47**), образующемуся в результате процесса присоединения — димеризации — элиминирования [82]. В отличие от бензольного аналога теноилпероксид дает продукты, образующиеся, главным образом, за счет теноилоксильных радикалов, разложение которых в горячем бензоле в присутствии ионов Cu^{2+} приводит с высоким выходом к фениловому эфиру тиофенкарбоновой-2 кислоты; предполагают существование определенным образом стабилизированного радикального интермедиата (схема 35) [83].



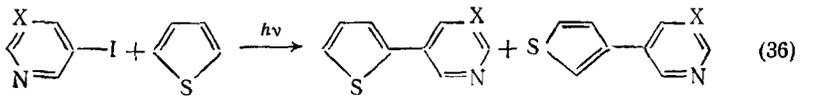
(34)

(47)



(35)

Другим важным способом арилирования является УФ-облучение арилиодида в ароматическом растворителе. В частности, при фотолизе 3-иодпиридина [84] и 5-иодпиримидина [84а] в тиофене с приемлемыми выходами в основном образуются 2-замещенные тиофены (схема 36). Аналогично, иодтиофены при облучении превращаются в соответствующие тиенилбензолы, если использовать в качестве растворителей производные бензола [85]. Этот метод, однако, следует применять с осторожностью, так как 2-арилтиофены при продолжительном облучении подвергаются фотоперегруппировке (см. разд. 19.1.10).



(36)

37% (X = CH) 5% (X = CH)
58% (X = N) 6% (X = N)

Бромирование тиофена при высокой температуре, которое, вероятно, является гомолитическим процессом, приводит с низким выходом к 3-бромтиофену, тогда как алкилтиофены в условиях радикальной реакции бромируются в боковую цепь (см. разд. 19.1.13.1) [86]. Тиофен может быть подвергнут α-аминированию действием диалкиламинильных радикалов, но детально этот процесс пока не описан [82].

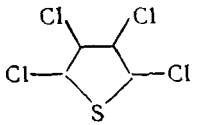
19.1.9. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К ТИОФЕНОВОЙ СИСТЕМЕ

До недавнего времени обычно считали, что хотя тиофен значительно более реакционноспособен, чем бензол, реакции присоединения по его двойным связям протекают редко (в отличие от фурана). Однако в настоящее время установлено, что такие реакции, как циклоприсоединение по Дильсу — Альдеру и родственные процессы, часто идут легко в случае подходящих реагентов и заместителей. Еще в начальный период развития химии тиофена было выяснено, что присоединение галогенов представляет собой обычный процесс, который может в ряде случаев конкурировать с замещением. Тем не менее исследования реакций присоединения к тиофеновой системе начаты только в последние годы.

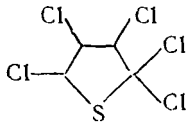
19.1.9.1. Присоединение при электрофильных реакциях

Действие галогенов на тиофены сопровождается образованием небольших количеств неустойчивых и нежелательных продуктов присоединения, которые удаляют обработкой смеси горячим раствором щелочи. Однако выделены только продукты присоединения хлора, причем их образованию способствует низкая температура. Например, при низкотемпературном хлорировании тиофена и 2-хлортиофена выделены соответственно тетра- (**48**) и пентахлортиоланы (**49**), а при действии избытка хлора на тиофен или 2,5-дихлортиофен с выходом 80 % получен гексахлортиолан (**50**) [87]. При использовании в качестве катализатора иода в мольных количествах с выходом 70 % получен октахлортиолан (**51**), в то время как использование иода в небольшом количестве приводит к гексахлортиолену (**52**) с выходом 80 % [87]. Продукты присоединения

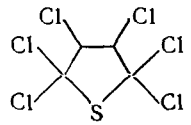
подобного типа, по-видимому, образуются и при других реакциях электрофильного замещения; этим, вероятно, объясняется снижение выхода и образование в некоторых случаях неокрашенных побочных продуктов. Например, при нитровании тиофена выделена малеиновая кислота, а действие фосфорной кислоты на тиофен, приводящее к «тримеру» и «пентамеру», включает присоединение с образованием соединений (53) и (54), соответственно. Упомянутый «пентамер», как установлено с помощью рентгеноструктурного анализа, в действительности является тетрамером, образование которого включает экструзию серы [88].



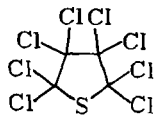
(48)



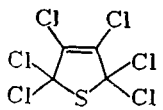
(49)



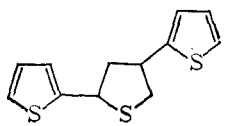
(50)



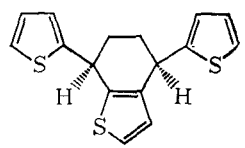
(51)



(52)



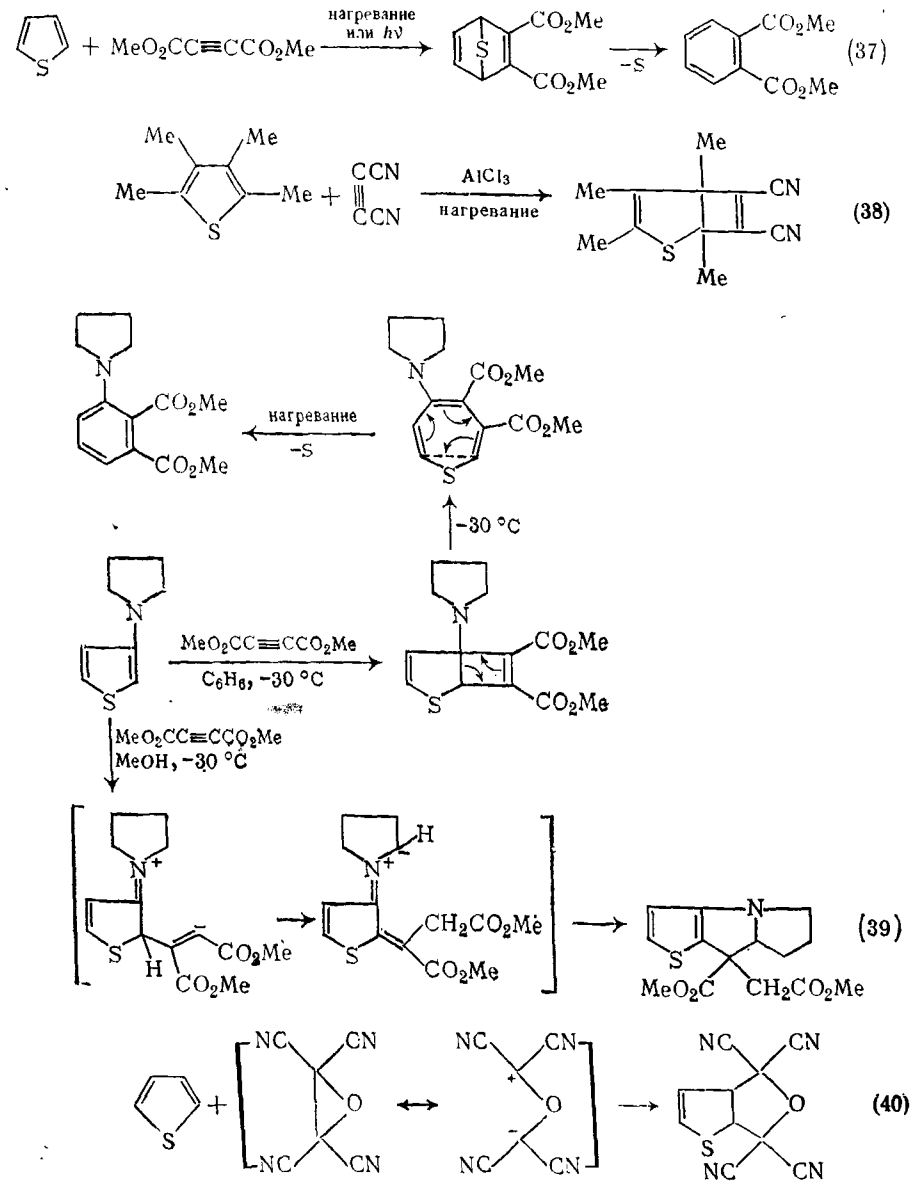
(53)



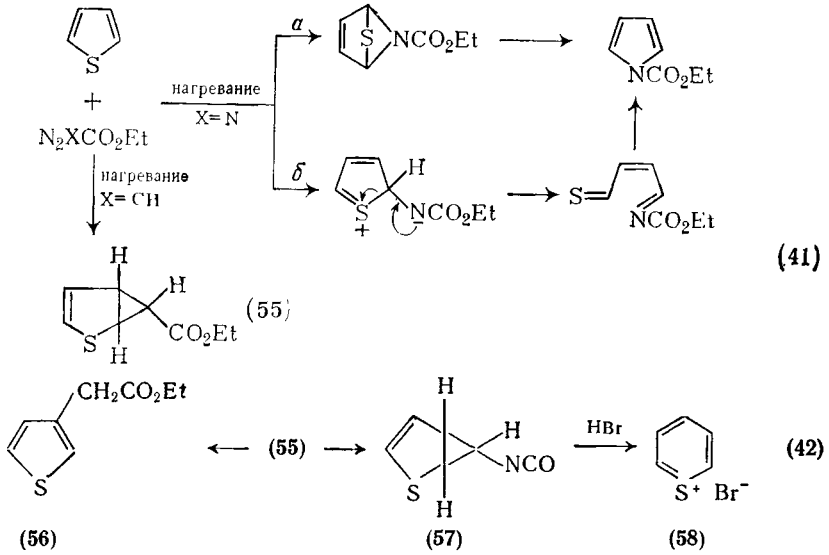
(54)

19.1.9.2. Реакции циклоприсоединения

В настоящее время доказана возможность протекания реакций циклоприсоединения по Дильсу — Альдеру к тиофеновому ядру [89, 90], однако этот процесс исследован недостаточно подробно. Особенно эффективны ацетиленовые диенофилы (схемы 37, 38), причем обычно реакция включает хелетропное удаление атома серы из первоначально образующегося нестабильного интермедиата, приводящее к образованию производного бензола (схема 37). В некоторых случаях, в частности при участии енаминоподобных 3-аминотиофенов, преобладающим направлением присоединения является [2 + 2]-циклоприсоединение (см., например, схемы 38 [89] и 39 [90]), причем удается обнаружить каждый продукт в последовательной цепи перициклических процессов. Возможность образования полярных и неполярных интермедиатов проявляется в изменении направления циклоприсоединения в различных растворителях (см схему 39). Сам тиофен в реакции с тетрацианэтиленоксидом (который является потенциальным 1,3-диполярным 4π-карбонилилидом с значительным электрофильным характером) ведет себя как π2-система, образуя производное тетрагидрофуранотиофена (схема 40) [91]. Другие интересные реакции фотоинициированного циклоприсоединения рассматриваются в следующем разделе, посвященном фотохимии тиофенов.



Известны также реакции циклоприсоединения с карбенами и нитренами (схема 41). Как ни странно, этоксикарбонилнитрен [92], по-видимому, реагирует по пути *а* с промежуточным образованием 1,4-аддукта *, в то время как карбенный аналог дает интересный 1,2-аддукт (**55**) [93]. Производное циклопропана (**55**) при взаимодействии с метанольным раствором хлороводородной кислоты превращается в эфир (тиенил-3)уксусной кислоты (**56**) [93], а при реакции с гидразином (приводящей к соответствующему гидразиду) с последующей обработкой азотистой кислотой и бромидом водорода — в бромид тионирилия (**58**), который образуется через изоцианат (**57**) [94] (схема 42).

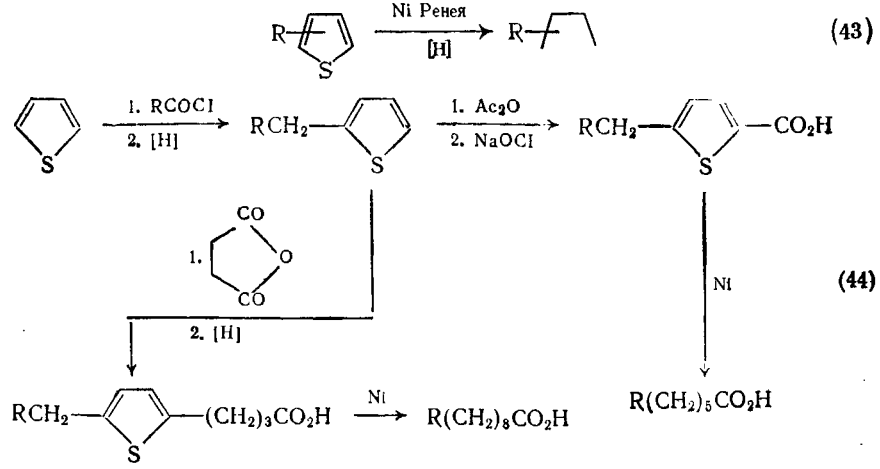


(41)

(42)

19.1.9.3. Гидрирование и десульфуризация

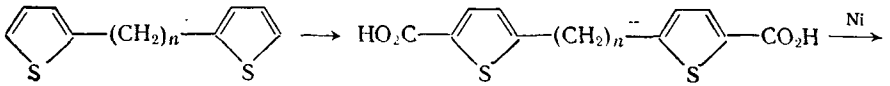
Гидрирование тиофенов до гидротиофенов является трудной задачей; имеются более легкие пути получения этих насыщенных производных. Суть проблемы заключается в сильном отравляющем действии, которое, как давно известно, оказывает на катализаторы большинство серусодержащих систем. Необходимость удаления следов тиофена из нефти и ароматических углеводородов перед их контактом с катализаторами (например, при крекинге нефти или при использовании аренов в качестве органических растворителей и т. д.) была установлена еще В. Мейером. Например, палладий на угле может катализировать гидрирование тиофена до тетрагидротиофена с выходом 70 %, но при этом нужно использовать 2 ч. катализатора на 1 ч. тиофена [95]! Известно, что сульфиды некоторых переходных металлов способствуют гидрированию тиофена при высоких температуре и давлении (например, сульфид молибдена или сульфид рения — при 250 °C и 10^5 кПа). Как ни странно, никель Ренея в уксусном ангидриде не отравляется и эффективно восстанавливает нитротиофены до ацетиламинотиофенов [96]. Восстановительная десульфуризация тиофенов до парафинов (схема 43) эффективно используется как для установления строения тиофеновых соединений, так и для синтеза многочисленных насыщенных систем [97]. Эта реакция проводится обычно с помощью никеля Ренея в инертном растворителе, например в диэтиловом эфире, этаноле, ацетоне, толуоле, а также в гидроксиде аммония; в альтернативном методе, особенно пригодном для соединений, растворимых в щелочи, используют сплав Ренея и водный раствор гидроксида натрия. При этом восстанавливаются все олефиновые и ацетиленовые связи, а также нитро-, оксимино- и альдегидная функции. В условиях десульфуризации кетоны восстанавливаются с помощью никеля Ренея, но кетогруппы могут быть сохранены, если проводить реакцию при более низкой температуре и использовать в качестве растворителя ацетон. Возможно также использование ацетальной защиты карбонильных групп. Восстановительная десульфуризация была использована, например, для синтеза моно- и дикарбоновых алифатических кислот (схемы 44, 45); тиофен при этом используется как группировка, позволяющая увеличить цепь на 4 атома углерода. Еще большее удлинение цепи может быть достигнуто при использовании дитиенилалканов (схема 45). Введение подходящих заместителей позволяет осуществить синтез аминокислот [98]. Синтезированы жирные кислоты, меченные ^{13}C и ^{14}C, частично фторированные кетоны, а также макроциклические кетоны [32, 99], например экзальтон, дигидроцибетон и мускон, являющиеся важными компонентами парфюмерных композиций (схемы 46, 47).



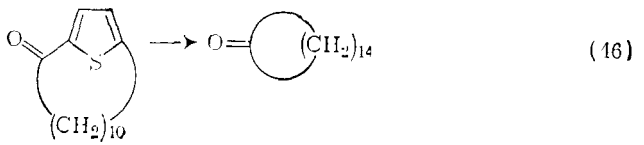
(43)

(44)

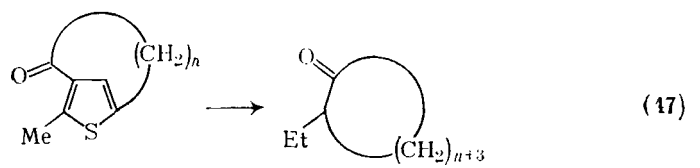
* Автор данной главы более вероятным считает альтернативный механизм, путь *б*.



(45)

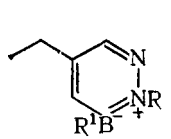


(16)

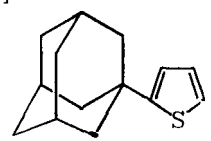


(17)

Путем десульфуризации из тиофена легко могут быть получены моноциклические боразаропиридины, например (**59**) [76]. Используя тиенильные производные типа (**60**) (получены все четыре возможных тениладамантана), можно осуществить функционализацию адамантанов [100]. С помощью метода десульфуризации можно легко определить стереохимию хиральных тиофенов путем превращения их в ациклические аналоги. Десульфуризацией производного дитиенилметана с асимметрическим центром в алифатической цепи изящно показано, что образующийся хиральный парафин оптически неактивен [101].



(**59**)



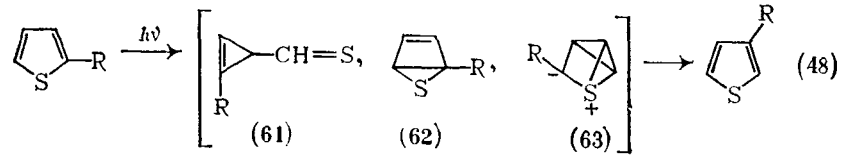
(**60**)

Восстановление тиофенов по Берчу позволяет подойти к труднодоступным дигидротиофенам [102]. Эта реакция протекает с низкими выходами, однако она позволяет оперировать с большими количествами веществ, а смесь 2,3- и 2,5-дигидропроизводных легко разделяется перегонкой. Продукты восстановления четко охарактеризованы в виде соответствующих сульфонов, сульфоксидов и различных продуктов присоединения.

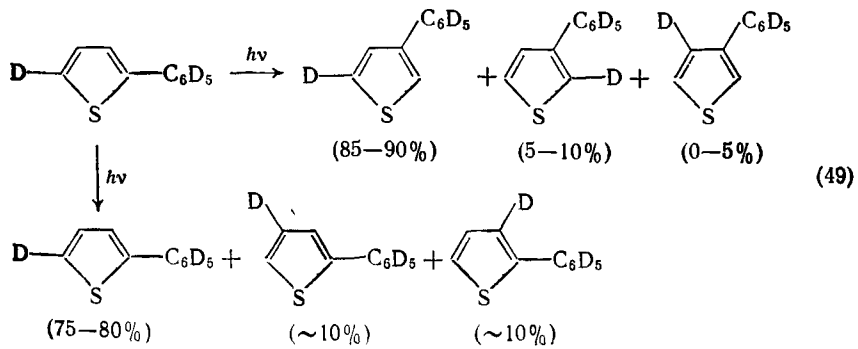
19.1.10. ФОТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Как и в случае других ароматических систем, при УФ-облучении тиофенов обнаружены интереснейшие химические превращения [103]. Наиболее изучена изомеризация 2-замещенных тиофенов в их 3-изомеры (схема 48) [101]. Хотя об этой реакции известно многое, ее механизм еще не совсем ясен, и вполне возможно, что он

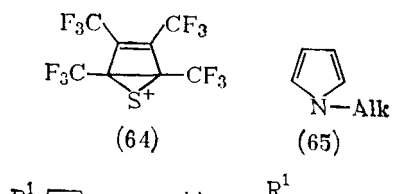
включает несколько конкурирующих процессов. Арилтиофены перегруппировываются легче всего, причем с помощью соединений, меченных ^{14}C, показано, что связь арильной группы с углеродным атомом тиофенового цикла в процессе перегруппировки не разрывается. В то же время исследование соединений, меченных дейтерием, привело к выводу, что как в продукте, так и в «неизмененном» исходном соединении происходит в некоторой степени «перемешивание» (рандомизация) метки по тиофеновому кольцу (схема 49); это же вытекает и из опытов по изомеризации метилфенилтиофенов. Ясно, что перегруппировке предшествует валентная изомеризация, продуктами которой, как следует из рассмотрения многих постулированных механизмов, могут быть интермедиаты типа (**61**), (**62**) или (**63**). В одном случае была выделена бициклическая система (**64**) [104], а в работе [105] удалось зафиксировать предполагаемый циклопропентиоальдегид (**61**), проводя фотолиз в присутствии первичного алифатического амина, причем из исходных тиофенов с небольшими выходами (5—8 %) образовывались соответствующие *N*-алкилпирролы, например (**65**). Аналогичная перегруппировка происходит при фотолизе солей *S*-алкилтиофения (схема 50).



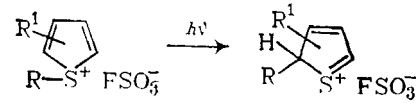
(48)



(49)

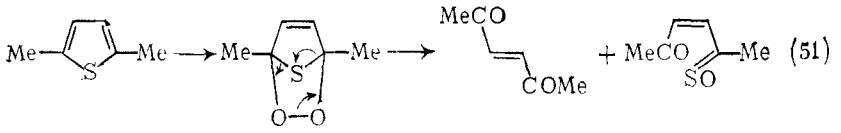


(64) (65)

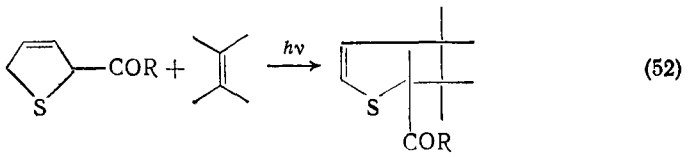


(50)

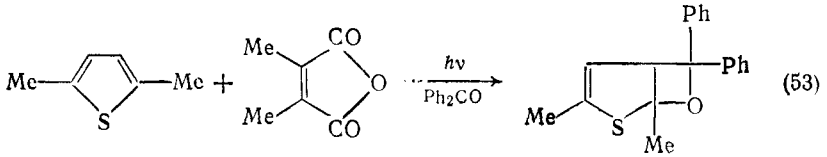
В ряду тиофена хорошо известны также реакции фотоциклоприсоединения. Например, синглетный кислород, генерированный фотохимически, не реагирует с тиофеном (в отличие от фурана и пиррола), однако взаимодействуют с алкилтиофенами, давая продукты, которые можно интерпретировать как результат либо 1,4-присоединения (схема 51), либо образования *S*-пероксидов [106]. Изучено фотоциклоприсоединение к тиофенам алкенов, алкинов и кетонов, которое может идти по типу [4 + 2]- (см. разд. 19.1.9.2) и [2 + 2]-реакций (схемы 52, 53) [107—109].



(51)



(52)

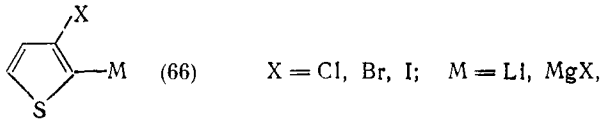


(53)

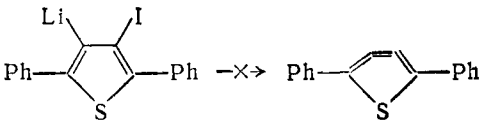
19.1.11. ДЕГИДРОТИОФЕНЫ

Первым арином, постулированным в качестве реакционноспособного интермедиата 75 лет назад, был 2,3-дегидробензофуран. Однако, по иронии судьбы, до самого недавнего времени образование пятичленных гетаринов, несмотря на наличие как будто убедительных доказательств, ставилось под сомнение [110]. В противоположность аналогам, являющимся источниками дегидробензола и родственных шестичленных аринов, *орто*-галогенпроизводные металлорганических соединений ряда тиофена (**66**) достаточно стабильны и используются как промежуточные соединения в синтезе (см. разд. 19.1.7.2). Аналогично, для 3-иод-4-литиевого производного (**67**) предпочтительным является не образование 3,4-тиофина (3,4-дегидротиофена), а диспропорционирование с последующими превращениями (схема 54). Напряжение цикла является не единственной причиной неудачных попыток получения гетарина; это подчеркивается тем наблюдением, что с помощью подобного элиминирования может быть получен циклопентин. Создается впечатление, что потенциальные предшественники тиофина способны превращаться по альтернативным более энергетически выгодным путям, невозможным для циклопентеновых аналогов. Превращения (см. схему 55), которые можно было бы считать свидетельствами

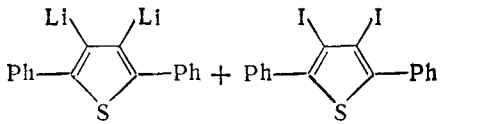
образования тиофина, таковыми не являются, поскольку установлено, что при пиролизе приведенных на схеме предшественников образуются 3-иодтиофен и 3-бромбензотиофен, а эти простые галогентиофены гладко взаимодействуют с тетрациклоном, давая с высокими выходами те же продукты, которые могли бы образоваться через гетарины. Например, из 3-бромбензотиофена получается 77 % тетрафенилдибензотиофена.



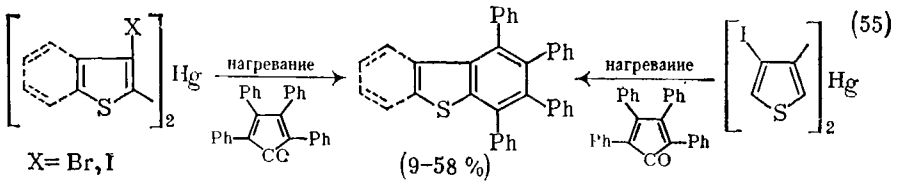
(66) X = Cl, Br, I; M = Li, MgX, Na, Zn



(67)

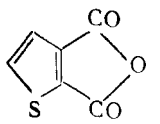


(54)



X= Br, I (55)

Наиболее убедительным доказательством образования 2,3-тиофина, полученным к настоящему времени, являются результаты импульсного вакуумного пиролиза ангидрида (**68**) в присутствии «ловушки» арина [111]. Доказано первоначальное образование продуктов циклоприсоединения по Дильсу — Альдеру с последующим элиминированием. Более того, аналогичный 3,4-ангидрид остается неизмененным даже при 700 °С.



(68)

19.1.12. ТАУТОМЕРИЯ ТИОФЕНОВ [112]

В отличие от фенолов, анилинов и тиофенолов, являющихся важными промежуточными соединениями в синтезе, гидрокси-, амино- и меркаптотиофены часто неустойчивы, довольно трудно

доступны и к тому же существуют в различных таутомерных формах. 2-Гидрокситиофен был выделен лишь в 1950 г. Однако в настоящее время известно множество стабильных производных; химия этих систем хорошо изучена.

19.1.12.1. Гидрокситиофены

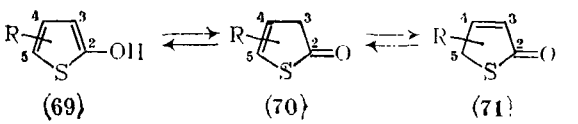
Первым описанным тиенолом был 5-гидрокси-2-метилтиофен, полученный циклизацией Пааля (см. разд. 19.1.14.2) из 4-оксопентановой кислоты в 1886 г. Вскоре был описан синтез 3-гидрокси-2-фенилтиофена. В 1912 г. Фридлендер отметил таутомерный характер как α-, так и β-гидрокситиофенов, основываясь на том, что они способны реагировать и как енолы (например, *О*-ацилирование), и как кетопроизводные (например, конденсации с альдегидами). Разработаны общие методы синтеза этих соединений, из которых следует отметить реакцию тиенильных реагентов Гриньяра с кислородом в присутствии изопропилмагнийбромида, взаимодействие тиениллитиевых производных с гидропероксидами, катализируемое кислотой дезалкилирование *трет*-бутилтиениловых эфиров [113] и, наконец, расщепление пероксидом водорода тиенилбороновых кислот, легко получаемых из производных тиениллития и триалкоксиборанов [114]. Известны также пути, включающие построение тиофенового цикла (см. разд. 19.1.14).

Таблица 19.1.12. Таутомерия замещенных 2-гидрокситиофенов (69)

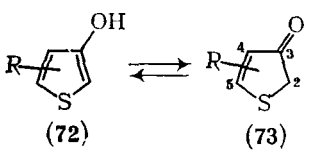
Заместители в 2-гидрокситиофене	Растворитель	Содержание таутомеров в равновесной смеси, %			Литература
		(69)	(70)	(71)	
H	CCl_4	—	—	~ 100	[114а]
3-Me	$CDCl_3$	—	—	~ 100	[114б]
4-Me	$CDCl_3$	—	—	~ 100	[114б]
5-Me	CCl_4	—	20	80	[114в]
3,5-Ди-Me	$CDCl_3$	—	< 2	> 98	[114г]
5-Et	CCl_4	—	15	85	[114д]
5-Pr	CCl_4	—	18	82	[114д]
5-Pr-*изо*	C_6H_{12}	—	11,5	88,5	[114д]
5-Bu	CCl_4	—	18	82	[114д]
5-Bu-*трет*	CCl_4	—	8	92	[114д]
$5\text{-}CH_2CH{=}CH_2$	CCl_4	—	15	85	[114в]
$5\text{-}CH_2Ph$	CCl_4	—	30	70	[114в]
5-Ph	CCl_4	—	~ 100 [a]	—	[114д]
5-Ph	MeOH	30	70	—	[114д]
3-Ac	$CCl_4(CDCl_3)$	~ 100 [a]	—	—	[114е]
$3\text{-}CO_2Et$	$CCl_4(CDCl_3)$	~ 100 [a]	—	—	[114е]
$5\text{-}CO_2Et$	CCl_4	85	15	—	[114в]
5-SMe	CCl_4	—	15	85	[114в]
3-OMe	C_6H_{12}	—	—	~ 100 [a]	[114ж]
5-Cl	CCl_4	—	2	98	[114з]
3-Br	C_6H_{12}	—	—	~ 100 [a]	[114ж]
4-Br	C_6H_{12}	—	—	~ 100 [a]	[114ж]
5-Br	CCl_4	—	—	~ 100	[114з]

[a] В отсутствие растворителя также существует только этот таутомер.

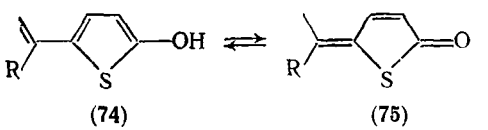
Таутомерия тиенолов с соответствующими тиеновыми (схемы 56, 57) хорошо изучена. В ряду 2-гидроксипроизводных (табл. 19.1.12) все три таутомера охарактеризованы с помощью подходящих производных, причем преимущественной формой обычно являются неароматические γ-тиолактоны [(70) и (71)] с преобладанием тиолен-3-она (71). Полярные растворители, а также наличие в положении 5 заместителей, способных к сопряжению и гиперконъюгации, приводят к некоторому повышению содержания Δ^4-производных. Электроноакцепторные заместители, особенно находящиеся в положении 3 и потому допускающие образование внутримолекулярной водородной связи, благоприятны для гидроксиформы. Потенциальные 5-винил-2-гидрокситиофены (74) обычно существуют исключительно в форме тиоленонов (75) (схема 58).



(69) (70) (71) (56)



(72) (73) (57)



(74) (75) R = H, Me, Ph (58)

В случае 3-гидрокситиофенов возможно существование только двух таутомеров (см. схему 57), причем гидроксиформа, как правило, более предпочтительна (табл. 19.1.13). Если в положении 5 находятся заместители, способные к сопряжению или гиперконъюгации, это благоприятствует оксотаутомеру, а те же группы в положении 2 стабилизируют гидроксиформу. Электроноакцепторные группы в любом положении сдвигают равновесие практически полностью в сторону енольного таутомера; такое же влияние оказывают растворители, способные участвовать в образовании водородной связи в качестве акцептора протона (например, ацетон); противоположный эффект вызывают растворители, функционирующие как доноры протона при образовании водородной связи (например, нитрометан или хлороформ).

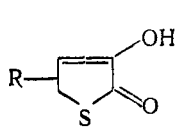
Все потенциальные дигидрокситиофены, кроме 2,5-изомера, существуют предпочтительно в виде монооксотаутомеров (76)—(79).

Таблица 19.1.13. Таутомерия 3-гидрокситиофенов (72)

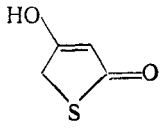
Заместители в 3-гидрокситиофене	Растворитель	Содержание таутомера, %		Литература
		(72)	(73)	
H	—	Присутствуют обе формы		[114и]
2-Me	CS_2	80	20	[114и]
2-Bu-*трет*	CS_2	55	45	[114и]
2,5-Ди-Me	CS_2	32	68	[114и]
2-Me-5-Et	CS_2	35	65	[114к]
2-Me-5-Pr-*изо*	CS_2	39	61	[114к]
2-Me-5-Bu-*трет*	CS_2	43	57	[114к]
2-Et-5-Me	CS_2	29	71	[114к]
2-Bu-*трет*-5-Me	CS_2	26	74	[114к]
2-5-Ди-Bu-*трет*	CS_2	—	100 [а]	[114л]
2-Ph-5-Me	$CDCl_3$ [б]	100	—	[114м]
2-CHO	Me_2CO	100	—	[114н]
4-CHO	Me_2CO	100	—	[114н]
5-CO_2H	Me_2CO	100	—	[114и]
2-CO_2H	Me_2CO	100	—	[114н]
2-COMe	—	100	—	[114о]
2,4-Ди-CN-5-Me	—	100	—	[114п]
2,5-Ди-CHO	—	100	—	[114р]

[а] Эта структура является единственной и в отсутствие растворителя [б] После выдерживания в течение одного месяца раствор содержал 16% оксоформы.

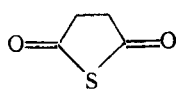
Например, 2,3-замещенные во всех фазовых состояниях, а также при наличии в положениях 4 или 5 алкильных или ацильных заместителей существуют в виде 3-гидрокситиолен-3-она-2 (**76**). Удивительно, что 4-бромпроизводное в растворе четыреххлористого углерода существует, как сообщается, главным образом в виде диоксотаутомера. Внутримолекулярная водородная связь, как и для более простых гидрокситиофенов, благоприятствует ароматической структуре, как в случае эфиров 3,4-дигидрокситиофендикарбоновой-2,5 кислоты.



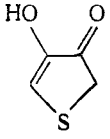
(**76**)



(**77**)



(**78**)

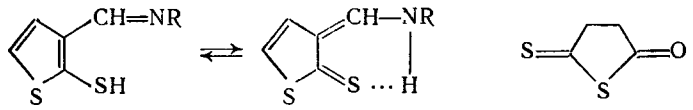


(**79**)

Почему же гидрокситиофены существуют предпочтительно в виде тиолактонных таутомеров, в которых отсутствует ароматическая стабилизация? Возможно, что фрагменту S—CO—C=C отвечает большее значение энергии резонанса, чем фрагменту S—C=C—CO, и обе эти величины значительны по сравнению с энергиями резонанса соответствующих гидрокситиофенов. Эффективность сопряжения в неароматических γ-тиолактонах, имеющих пятичленный цикл, явно выше, чем у ациклических аналогов. Более того, дополнительное сопряжение или гиперконъюгация с участием такого тиолактона должна стабилизировать неароматический таутомер.

19.1.12.2. Меркапто-, амино- и алкилтиофены

Таутомерия меркапто- и аминотиофенов изучена значительно меньше, чем таутомерия гидроксипроизводных. Для этих соединений возможность образования водородной связи [как, например, для равновесия (**80**) ⇄ (**81**)] или наличие другой группы, способной к таутомерным превращениям [как в случае (**82**)], по-видимому, делает предпочтительным тионный таутомер; тиольная форма менее стабильна, даже несмотря на наличие иминогруппы.

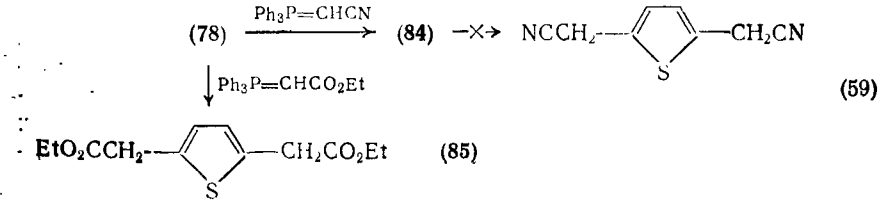


(**80**) (**81**) (**82**)

Следует отметить, что известны некоторые алкиленовые таутомеры тиофенов, например соединения (**83**) [115] и (**84**) [116], но нет данных об исследовании таутомерии в таких системах. Бис(цианометилен)замещенное (**84**) было получено в виде обоих геометрических изомеров из 2,5-диоксотетрагидротиофена с помощью реакции Виттига (схема 59); при использовании карбэтоксиметиленфосфорана образуется только эфир тиофендиуксусной-2,5 кислоты (**85**) [116].



(**83**) (**84**)



(59)

19.1.12.3. Реакции таутомерных тиофенов

Гидрокси-, амино- и меркаптопроизводные тиофена разлагаются при хранении, особенно на воздухе. Гидрокситиофены при действии алкилирующих агентов подвергаются как *O*-, так и *C*-алкилированию; использование диметилсульфата [117] и таллиевых [118] или (лучше) четвертичных аммониевых солей [119] тиенолов благоприятствует образованию *O*-алкилзамещенных. Описано окислительное сочетание гидрокситиофенов при действии трикалийгексацианоферрата [120].

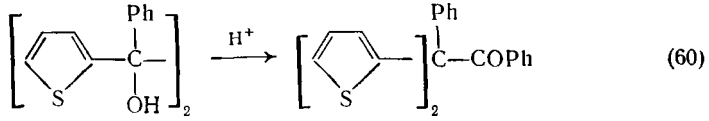
Для получения тиофентиолов лучше всего использовать взаимодействие тиениллития или реагента Гриньяра с серой [121], а также восстановление сульфонилхлоридов или расщепление алкилтиенилсульфидов натрием в жидком аммиаке. *S*-Алкилирование и -арилирование легко осуществляются при обработке тиолятов алкилгалогенидами, активированными арилгалогенидами или солями арилдиазония.

Восстановлением соответствующих нитросоединений можно получить аминотиофены, которые сохраняются лучше всего в виде их солей [особенно в виде комплексных солей с хлоридом олова (IV)] или ацилпроизводных. Неожиданно оказалось, что при действии никеля Ренея в уксусном ангидриде легко происходит восстановление нитрогруппы и ацетилирование образовавшейся аминогруппы, причем десульфуризация не наблюдается и катализатор отравляется в небольшой степени [96]. Перегруппировка амидов тиофенкарбоновых кислот по Гофману эффективна только в случае 3-изомеров, а перегруппировка Бекмана кетоксимов как способ получения ациламинотиофенов имеет ограниченное применение в ряду алкилтиенилкетонов из-за образования смесей. Лучшие результаты описаны для оксимов аннелированных кетонов. При диазотировании аминотиофенов в обычных условиях легко протекает электрофильное замещение в тиофеновом кольце, приводящее к самоконденсации и последующему образованию полимера. Однако при диазотировании солей аминов с хлоридом олова(IV) получаются с высокими выходами соли диазония и их производные, причем можно получить даже бисдиазониевые соли [122].

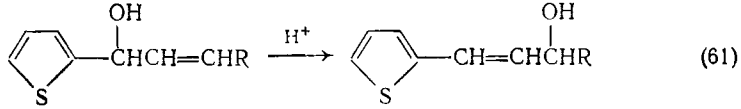
Снова следует подчеркнуть, что если гидрокси-, меркапто- или аминотиофены содержат электроноакцепторный заместитель (обладающий —М-эффектом), то взаимодействие упомянутых двух заместителей приводит к стабильной системе, химические свойства которой напоминают свойства бензоидных аналогов. Например, реакция Гевальда (см. разд. 19.1.14.3), позволяющая синтезировать различные аминотиофены, приводит к стабильным кристаллическим веществам, имеющим большое значение как промежуточные соединения в синтезе важных тиофеновых фармацевтических препаратов, особенно азотсодержащих гетероциклов, конденсированных с тиофеновым циклом.

19.1.13. РЕАКЦИИ БОКОВЫХ ЦЕПЕЙ ТИОФЕНОВ

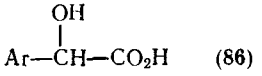
Реакции боковых цепей тиофена, как и реакции замещения в цикле, имеют много общего с соответствующими реакциями бензола. Однако, как уже отмечалось для амино-, гидрокси- и меркаптопроизводных, превращения боковой цепи тиофеновых соединений имеют и некоторые уникальные особенности. В общем, тиофеновое кольцо как заместитель оказывает —I-эффект на присоединенные к нему группы, но его способность стабилизировать как положительный, так и отрицательный заряды на заместителе значительно выше, чем у фенильной группы. Это можно видеть, например, по более высокой миграционной способности тиенила (в 1000 раз больше, чем в случае фенила, и в два раза больше, чем в случае *n*-метоксифенила) при катализируемой кислотой перегруппировке пинаколинового типа (схема 60) [123] и аллильной перегруппировке (схема 61; в 40 раз быстрее, чем для фенильного аналога), что обусловлено электронодонорной способностью тиофенового кольца [134]; скорость катализируемой основанием перегруппировки миндальной кислоты (**86**; Ar = Ph) в 33 раза меньше, чем у ее тиофенового аналога (**86**; Ar = 2-Th), что указывает на электроноакцепторную природу тиенильной группы [125].



(60)



(61)

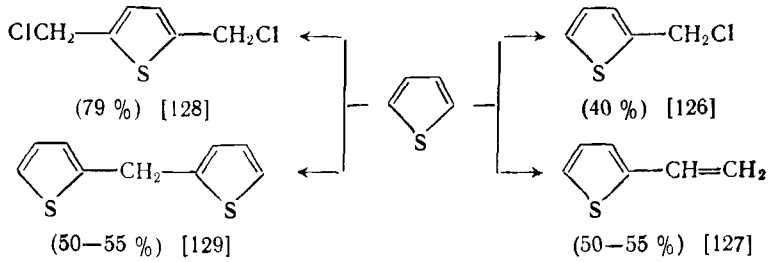


(86)

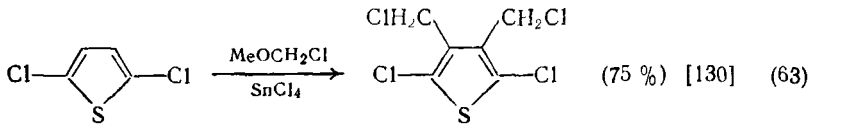
19.1.13.1. Тенильные производные

Повышенная по сравнению с бензильными аналогами реакционная способность проявляется в случае тенилгалогенидов в некоторых неожиданных реакциях. Тенилгалогениды легко получают либо путем галогеналкилирования соответствующих тиофеновых соединений (схемы 62—64) (позволяющего получать продукты как моно-, так и диалкилирования, или продукты дальнейших превращений этих интермедиатов), либо путем галогенирования алкилтиофенов в боковую цепь. Последний метод открывает удобный подход к трудно доступным иными путями 3-замещенным тиофенам и может быть реализован с использованием N-бромсукцинимида [132] или брома в условиях радикальной реакции [133] (схемы 65, 66). Поскольку в настоящее время алкилтиофены доступны в больших количествах, рассматриваемые пути становятся

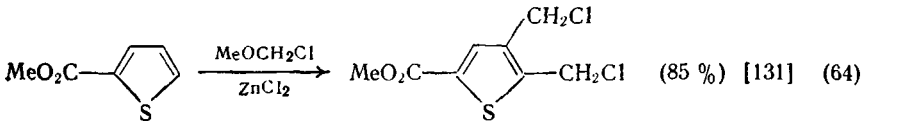
привлекательными альтернативами метода металлирования (см. разд. 19.1.7.1), особенно для синтеза β-замещенных.



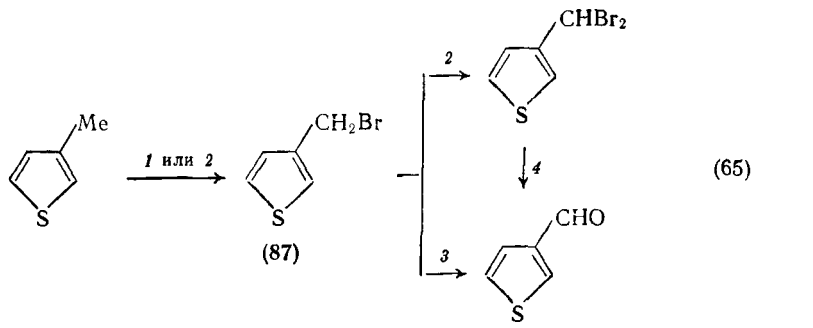
(62)



(63)

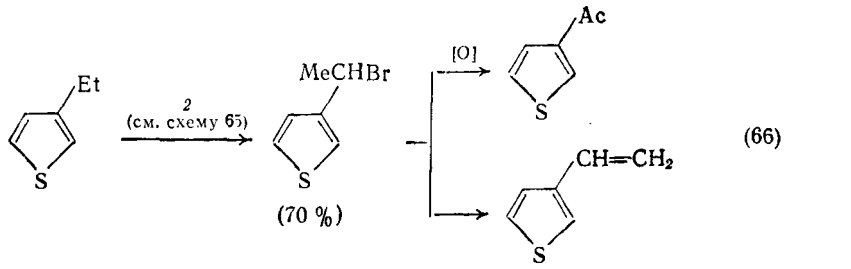


(64)



(65)

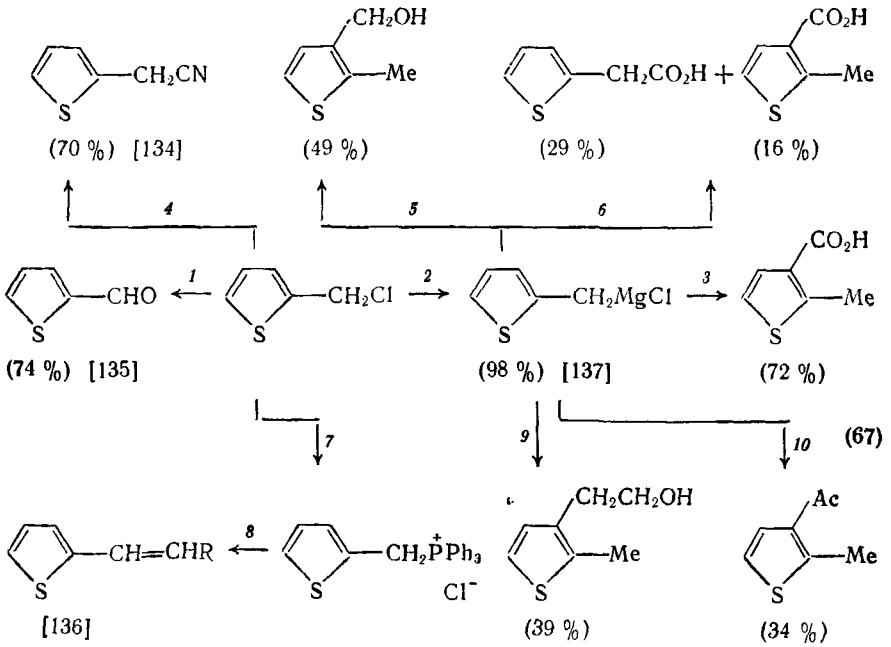
1 — *N*-бромсукцинимид, CCl_4, нагревание· *2* — Br_2, азоизобутиронитрил, CCl_4, *hν*, нагревание; *3* — $(CH_2)_6N_4$; *4* — HO^-



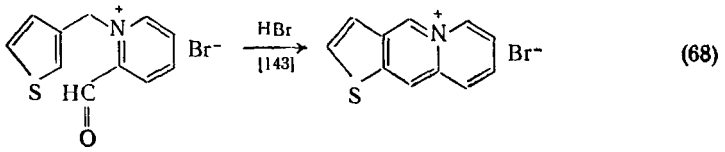
(66)

Некоторые реакции тенилгалогенидов, обладающих сильными лакриматорными свойствами (схема 67), демонстрируют удивительную реакционную способность и разнообразие превращений

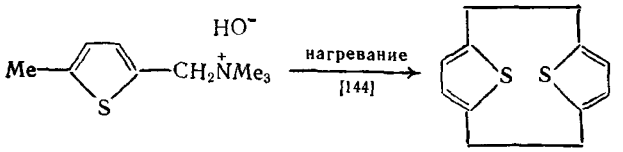
этих соединений. Гриньяровские производные позволяют получить недоступные иными путями (2-метилтиенил-3)замещенные [137], а из бис(галогенметильных) производных получены некоторые типы аннелированных соединений. Циклизации 3,4-бис(галогенметил)производных из-за стерических эффектов объемистых *α*-заместителей приводят к образованию димеров [130, 138—141]. Некоторые другие типичные примеры использования тенил- и тенилиденгалогенидов представлены схемами (68)—(70).



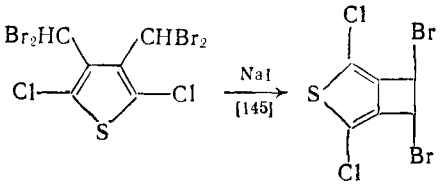
1 — $(CH_2)_6N_4$; *2* — Mg, эфир; *3* — 1. $ClCO_2Et$, 2. NaOH; *4* — NaCN, водн. ацетон; *5* — HCHO; *6* — CO_2; *7* — PPh_3; *8* — RCHO, основание; *9* — $H_2C—CH_2$; *10* — AcCl



(68)



(69)

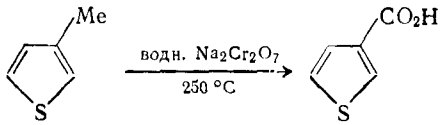


(70)

Тенилцианиды важны не только как промежуточные соединения в синтезе тиенилуксусных кислот (имеющих большое значение для получения синтетических аналогов пенициллина и родственных фармацевтических препаратов), но также как системы с «активной» метиленовой группой, способные легко конденсироваться со сложными эфирами, альдегидами, карбонатами и алкилгалогенидами. Циклизация *о*-бис(цианометил)производных используется как эффективный метод аннелирования [142, 146, 147].

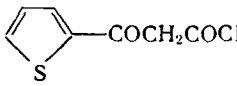
19.1.13.2. Теноильные производные

Важнейшим путем получения ацилбензолов авляется окисление алкилбензолов. Однако в ряду тиофена такой подход не слишком перспективен из-за чувствительности гетероцикла к окислению. Исключением являются превращения 2- или 3-метилтиофена в соответствующие карбоновые кислоты, протекающие с высокими выходами при действии водного раствора дихромата (схема 71) [148]. При окислении галогентиофенов дихроматом аммония не затрагивается атом галогена; выходы до 55 % [36]. Другим многообещающим методом, применимым к различным алкилтиофенам, является катализируемое солями кобальта окисление кислородом воздуха [149]. Вероятно, наиболее удобным окислительным методом получения тиофенкарбоновых кислот является окисление ацетилтиофенов гипогалогенитами, которое всегда протекает с высоким выходом [150].



(82 %) (71)

Теноильные соединения по реакционной способности очень близки к бензоильным аналогам. Например, тиофенкарбальдегиды конденсируются с алифатическими альдегидами, метилкетонами, циклическими кетонами, бензилгалогенидами, алифатическими нитросоединениями, соединениями с активной метиленовой группой, а также с метилзамещенными гетероциклами. Нормально протекает образование оснований Шиффа, ацеталей, аминалей, азлактонов (оксазолонов) и всех обычных производных — оксимов, гидразонов и семикарбазонов. Для них характерны конденсация по Канниццаро, бензоиновая конденсация, а также обычные окислительные и восстановительные реакции, причем особенно хорошие результаты дает восстановление ацилтиофенов в алкилтиофены по Кижнеру — Вольфу (вариант Хуанг-Минлона) и Клемменсену. Успешно проходят в ряду тиофена такие превращения, как синтез индолов по Фишеру, реакции Лейкарта, Пфитцингера, Хунсдиккера, Бекмана, Гофмана, Курциуса и Реформатского; эффективно и превращение ацетилтиофенов в тиенилуксусные кислоты по Вильгеродту. Реакция Виттига оказалась особенно полезной для синтеза гелиценов, включающих тиофеновые кольца. Трифторацетоацетилтиофен (88) известен как очень эффективный комплексообразующий агент.

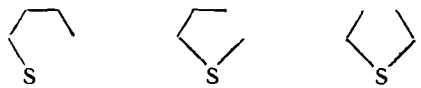


(88)

19.1.14. ПРЕПАРАТИВНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ТИОФЕНОВ

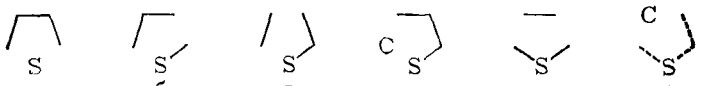
Методы, ведущие к образованию циклической системы тиофена, классифицированы ниже в соответствии с числом компонентов (от одного до пяти), используемых при построении этого кольца. Кроме методов, основанных на модификации уже имеющегося гидротиофена (они кратко рассмотрены в конце данного раздела), возможны 19 комбинаций, приведенных ниже (непрерывными линиями изображены превращения, уже нашедшие применение). Ясно, что подобная классификация несколько искусственна, и, например, однокомпонентные методы часто оказываются ступенями многокомпонентных подходов. Многие из теоретически возможных методов, особенно многокомпонентных, отсутствуют, однако путь, в котором используется принцип 2*е*, мог бы оказаться весьма ценным для получения труднодоступных 3-замещенных тиофенов.

1. Однокомпонентные методы:



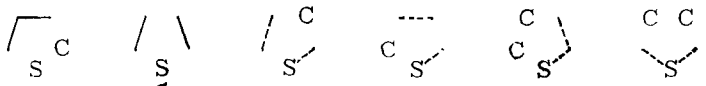
а *б* *в*

2. Двухкомпонентные методы



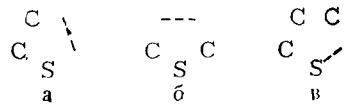
а б в г д е

3. Трехкомпонентные методы:

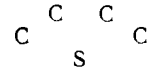


а **б** в г **д** е

4. Четырехкомпонентные методы:



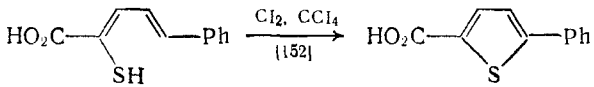
5. Пятикомпонентные методы:



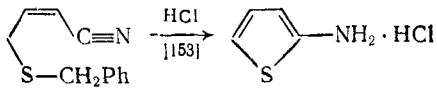
В приведенном ниже обзоре рассматриваются лишь наиболее важные методы. Ранние методы (описанные приблизительно до 1946 г.) исчерпывающе суммированы в обзоре [151], а более поздние литературные данные рассмотрены в общих обзорах по химии тиофена [1—3,7].

19.1.14.1. Однокомпонентные методы

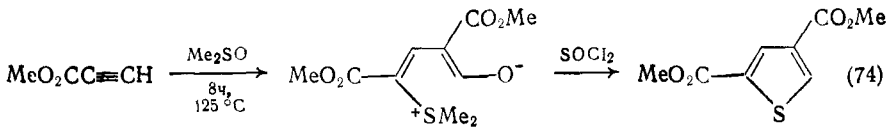
Разработаны все типы однокомпонентных циклизаций, причем первый из них (1*а*) непременно включает атаку тиольного производного по эндо- или экзоциклической кратной связи. Этот метод имеет особенно широкое применение (схемы 72—76). Формально к той же категории относятся некоторые методы, заключающиеся в сужении цикла последовательным раскрытием и замыканием кольца или хелетропным удалением серы (схемы 77—79). Подобного рода превращение 1,4-дитиинов в тиофены (путь 1*в*) протекает как фотохимически, так и термически (схема 79) и является общим методом получения замещенных тиофенов. 1,2-Дитиины [161] и тиофены найдены наряду с полиацетиленами в различных растениях.



(72)

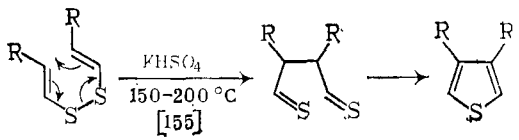


(73)

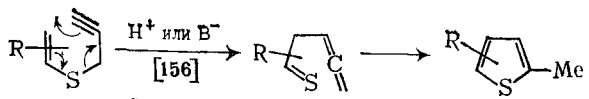


(74)

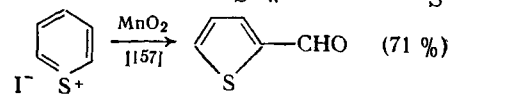
(91 %) [154]



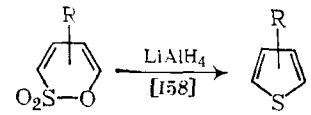
(75)



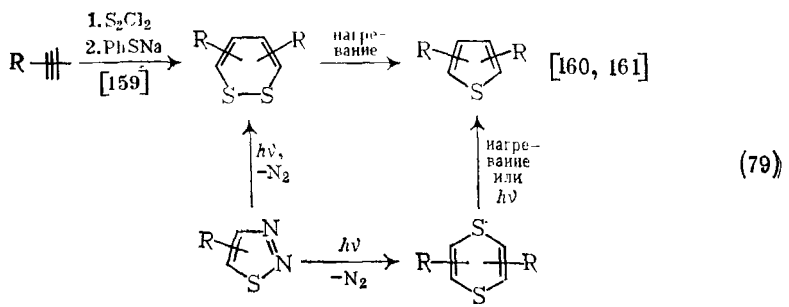
(76)



(77)



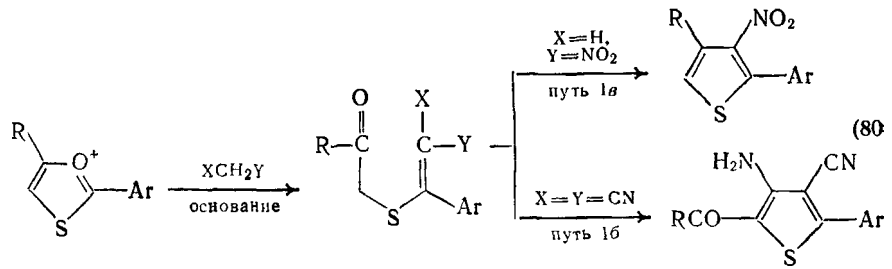
(78)



(79)

Другой многообещающий подход использует тот факт, что соли оксатиолия можно рассматривать как замаскированные карбонильные соединения (схема 80) [162]; взаимодействие их с активным метиленовым соединением и основанием приводит к образованию тиофенов либо по пути 1*б* (например, X = Y = CN; X = = CO_2Et, Y = CN; X = Y = CO_2Et), либо по пути 1*в* (X = H, Y = NO_2).

Другие возможности подхода 1*в* иллюстрируются превращением доступного производного β-меркаптокротонового эфира (**89**) (схема 81) [163] и изящным синтезом труднодоступного и нестабильного тиеноциклобутадиена (**90**) (схема 82) [164].

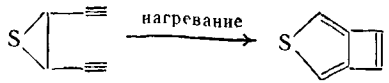


(80)



(81)

(89)



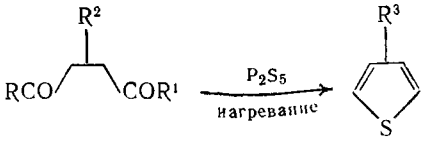
(82)

(90)

19.1.14.2. Двухкомпонентные методы

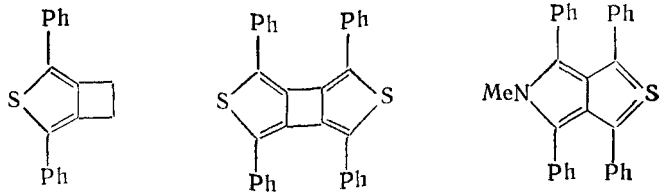
Превращения, рассматриваемые в данном разделе, являются наиболее важными и широко применяемыми способами синтеза тиофенов.

Реакция Пааля (схема 83; путь 2*a*), открытая в 1885 г. и заключающаяся в действии сульфида фосфора на производное 1,4-диоксобутана, используется до настоящего времени [165]. Выходы в этой реакции от средних до хороших, однако метод прост и использует легкодоступные исходные соединения. Этот метод был применен для получения тиофенов, меченных как по атому серы, так и по α-атому углерода, а также многочисленных аннелированных тиофенов, включая циклобутатиофены (**91**) и (**92**) [166], циклофаны (**94**) и (**95**) [167], некоторые «неклассические» тиофены, например тиено[*c*]пиррол (**93**) [168]. Карбонильное соединение может быть альдегидом, кетоном или карбоновой кислотой, причем для синтеза α-незамещенных тиофенов предпочтительнее использовать соли карбоновых кислот, так как сами кислоты имеют тенденцию превращаться в гидрокситиофены.



(30—70 %) (83)

R, R¹ = OH, ONa, Me, Ph и др.; R² = H, Alk и др.



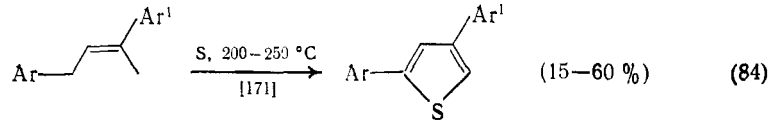
(**91**) (6 %) (**92**) (3 %) (**93**)



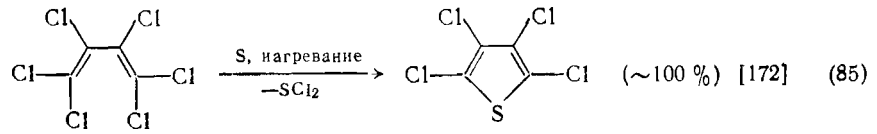
(**94**) (**95**)

Другая важная группа реакций, основанных на принципе 2*a*, включает все важные промышленные методы синтеза тиофена и его гомологов, которые состоят в высокотемпературном взаимодействии четырехуглеродного фрагмента с источником серы над подходящим катализатором (обычно на основе оксида алюминия или силикагеля, часто активированного оксидами переходных металлов). Упомянутый углеродный фрагмент может представлять собой углеводород (бутан, пентан, изопентан, бутен, бутадиен, изопрен и т. д.) или его функциональное производное (например, спирт, кетон, эпоксид, хлорид или фурановое соединение). Источником атома серы может быть элементная сера, сероводород, оксиды серы, сульфиды металлов или сероуглерод; температуры варьируют от 180 до 700 °С. Например, в процессе фирмы Socony-Vakuum (США) [169] в качестве сырья для синтеза тиофена используют бутан и серу, а в высокоэффективном методе фирмы Croda Synthetic Chemicals (Англия) [170] источником серы является сероуглерод, а источником углерода — спирт, альдегид или кетон. Этот метод позволяет получать, в частности, тиофен (из *н*-бутанола или кротонового альдегида), 2-метилтиофен (из *н*-пентанола), 3-метилтиофен (из 3-метилбутанола-1), 2,4-диметилтиофен (из изобутилметилкетона) и 3-фенилтиофен (из втор-бутилбензола). Аналогично из этилбензола получают бензо[*b*]тиофен.

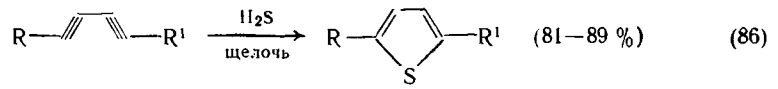
Некоторые другие примеры применения этого общего подхода иллюстрируют схемы (84)—(88). Использование диацетиленов (схема 86) [173] родственно биогенезу природных тиофенов [173]; оно протекает гладко также при замене одного ацетиленового фрагмента эпоксидной функцией. Значительный интерес представляет превращение адипиновой кислоты в дихлорангидрид тиофендикарбоновой-2,5 кислоты (схема 87) [174]; взаимодействие серы и морфолина (в условиях реакции Вильгеродта) с алкиларилкетонами (схема 88) [175] напоминает реакцию Гевальда (см. разд. 19.1.14.3). Классическая реакция Бенари имеет множество вариантов и важна для синтеза некоторых гидрокситиофенов [176].



(15—60 %) (84)

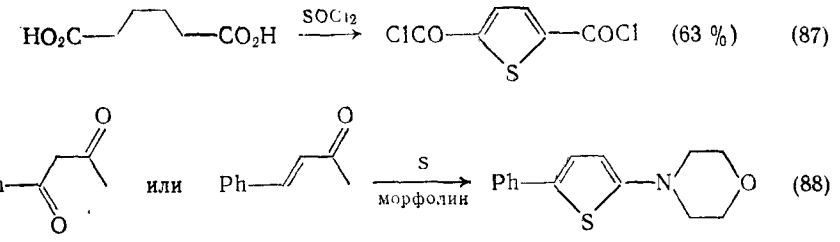


(~100 %) [172] (85)



(81—89 %) (86)

R, R¹ = Ar, Alk, $(C{\equiv}C)_nAr$, Th-2, C_5H_4N-3



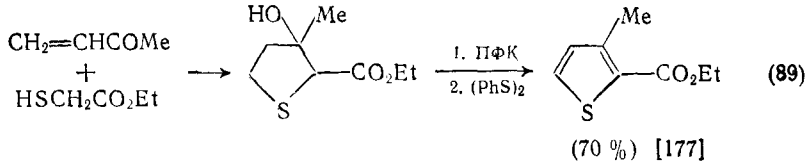
(87)

(88)

(37 %)

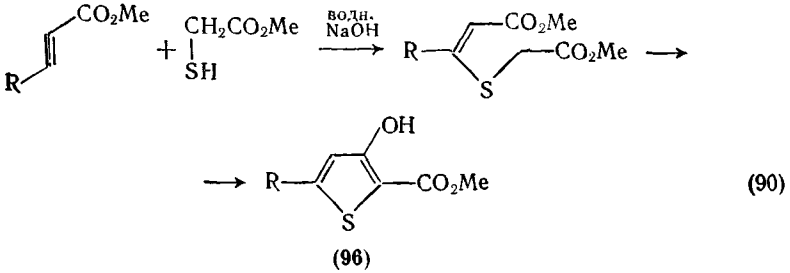
Синтез тиофенов осуществляют и по пути 2*б*; при этом роль одного из компонентов играет эфир тиогликолевой кислоты, а другого — различные соединения, включающие трехуглеродный фрагмент (схемы 89, 90). При синтезе эфиров тиофенкарбоновой-2 кислоты (**96**) по Фиссельману [178] можно использовать разнообразные субстраты: сложные эфиры превращаются в 3-гидрокситиофены, альдегиды или их ацетали дают системы без заместителя в положении 3, а кетоны и нитрилы — 3-алкил- (или 3-арил-) и 3-аминотиофены, соответственно, причем выходы всегда высокие. Получение именно тиофенов, а не их дигидропроизводных достигается благодаря наличию в трехуглеродном субстрате алкинильной, карбонильной, галогенвинильной или α,β-дигалогеналкильной группы.

В качестве источника трехуглеродного фрагмента могут быть использованы также соединения (**97**)—(**101**) [178].



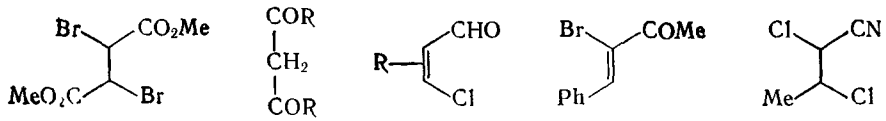
(89)

(70 %) [177]



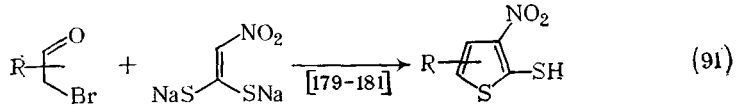
(90)

(**96**)

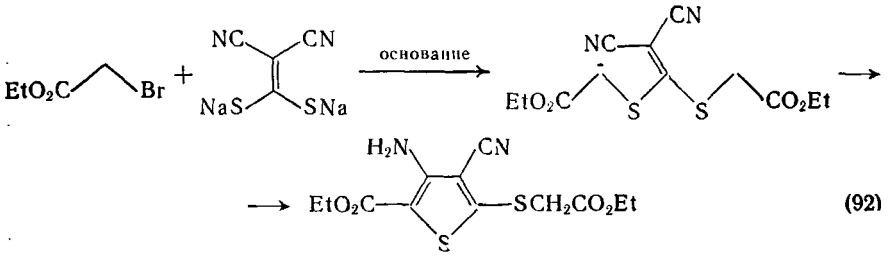


(**97**) (**98**) (**99**) (**100**) (**101**)

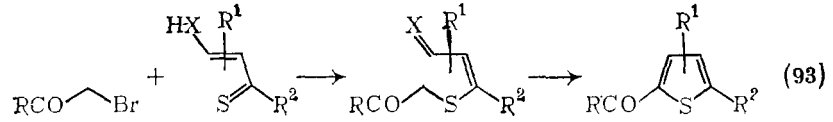
В ряде методов используются реакции типов 2*в* (схема 91 [179; см. также 180, 181]) и 2*г* (схемы 92 [182] и 93 [183]), но они менее известны и область их применения сравнительно невелика. Возможность использования реакций типа 2*г* зависит от доступности α,β-ненасыщенных тионов или их эквивалентов; некоторые из них легко могут быть получены, например, из изотиоцианатов, легкодоступных монотио-β-дикетонов, а также действием сероуглерода на активные метиленовые соединения.



(91)

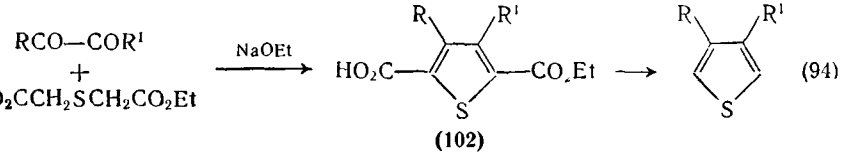


(92)



(93)

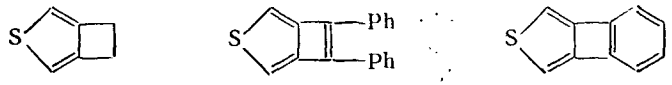
Важным методом синтеза β-замещенных тиофенов является реакция Гинсберга, представляющая собой фактически единственный пример использования метода типа 2*д* (схема 94). Установлено, что при этой реакции образуются моноэфиры типа (**102**) [184, 185] подобно тому, как это имеет место при конденсации Штоббе [185], выходы обычно высоки, особенно при использовании в качестве исходных соединений *о*-хинонов. В родственном методе вместо эфира тиодигликолевой кислоты используется бис-илид, что позволяет получить высоконапряженные циклобутатиофены (**103**), (**104**) и (**105**) [186].



(94)

(**102**)

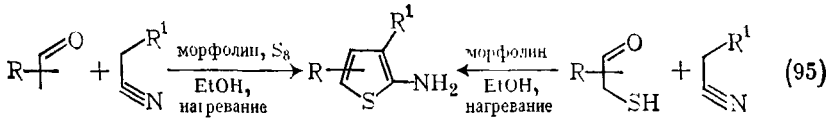
R, R¹ = H, Alk, Ar, OMe



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

19.1.14.3. Трехкомпонентные методы

Из шести возможных трехкомпонентных типов реакций достаточно разработан только один (3б), но этот путь, предусматривающий симметричную ориентацию серы и двух двухуглеродных фрагментов, имеет очень большое значение. Действительно, один из первых промышленных путей синтеза тиофена заключался в действии серы или сульфида на ацетилен [187]. На таком подходе основаны некоторые важные синтезы трудно доступных иными путями 2,4-дизамещенных тиофенов. Например, при взаимодействии ацетофенона с серой и аммиаком получают 2,4-дифенилтиофен [188]. Аналогично, 2,4-дицианотиофен получается в результате реакции серы с акрилонитрилом при 160—200 °С [189]. Действие горячей серы на диметилмалеинат или диметилфумарат [190] или на стильбен [191] приводит к тетраметоксикарбонил- и тетрафенилтиофенам. Однако наиболее важной реакцией рассматриваемого типа является метод синтеза аминотиофенов по Гевальду [192], который осуществляется путем нагревания в этанольном растворе активированного ацетонитрила (например, эфира цианоуксусной кислоты, цианацетона, бензоилацетонитрила и т. д.), альдегида или кетона, содержащих группу $COCH_2$, серы и амина, например морфолина (схема 95). Выходы высоки; продукты представляют собой стабильные, хорошо кристаллизующиеся твердые вещества. Альтернативный подход, использующий α-меркаптоальдегид или -кетон дает те же продукты с высокими выходами (схема 95). О значении этих методов можно судить по большому числу статей, посвященных таким синтезам. Получаемые продукты являются превосходными субстратами, позволяющими осуществить аннелирование с образованием всевозможных циклов, в частности азотсодержащих гетероциклов, что представляет значительный интерес для получения фармацевтических препаратов.



(95)

19.1.14.4. Пятикомпонентные методы

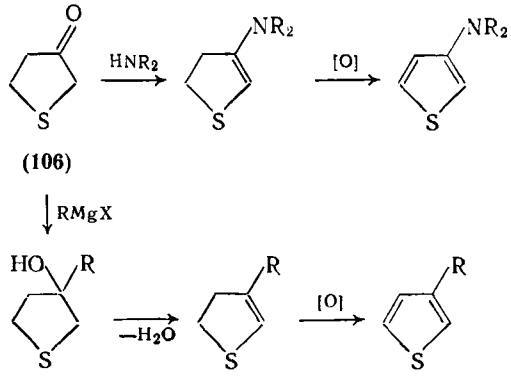
Эти методы удивительно эффективны в синтезе тетраарилтиофенов. Метод именно такого типа был использован в первом синтезе тиофенового соединения, когда Лоран в 1844 г. получил тетрафенилтиофен пиролизом полимерного тиобензальдегида. Почти любой предшественник, имеющий фрагмент Ph—C, превращается в тетрафенилтиофен при нагревании с серой [193]. Например, толуол, бензилхлорид, бензиловый спирт, дибензилсульфид или -дисульфид, фенилуксусная кислота и различные производные бензойной

кислоты превращаются в один и тот же продукт, который очевидно, является термодинамически выгодным конечным продуктом, поскольку он не изменяется даже в условиях перегонки при 460 °С!

19.1.14.5. Методы, основанные на использовании гидротиофенов

Описаны многочисленные пути синтеза, базирующиеся на заранее полученных гидротиофенах [151], но они в значительной мере выходят за пределы вопросов, рассматриваемых в данной главе. Наиболее важный аспект этого подхода заключается в синтезе 3-замещенных тиофенов из 3-оксотетрагидротиофена, легко превращаемого в разнообразные производные (схема 96).

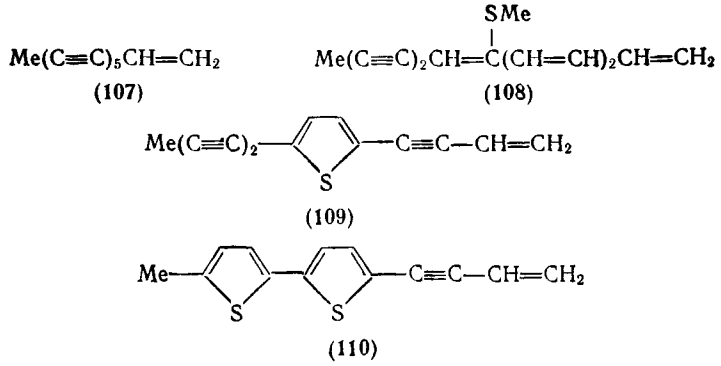
В патенте [194] тот же кетон (**106**) конденсируют с цианоуксусной кислотой, затем подвергают каталитической ароматизации, в результате чего получается (тиенил-3)уксусная кислота, являющаяся важным промежуточным продуктом при получении модифицированных пенициллинов.



(96)

19.1.15. ПРИРОДНЫЕ ТИОФЕНЫ

Высшие растения, особенно семейства Compositae, которые содержат полиацетилены, часто содержат и родственные тиофены, вероятно, получающиеся присоединением сероводорода или его биогенетического эквивалента к сопряженному диацетилену (см. схему 86) [173]. Микроорганизмы, например грибы Basidiomycetes, также содержат совместно полиацетилены и тиофены [173]. В природных источниках обнаружены не только α-замещенные тиофены, но также простые производные ди- и тертиенилов (включая сам тертиенил), причем некоторые из них обладают нематоцидными свойствами. Например, в листьях растения *Wedelia forsteriana* Endl. содержится ряд родственных соединений (**107**)—(**110**), а также их функциональные производные [173].



ЛИТЕРАТУРА

1. *S. Gronowitz*, Adv. Heterocyclic Chem., 1963, **1**, 1.
2. *S. Gronowitz*, in 'Organic Chemistry of Sulphur, Selenium, and Tellurium', snr. reporter D. H. Reid, The Chemical Society, London 1973, vol. 2, chapter 7.
3. *S. Gronowitz*, in 'Organic Chemistry of Sulphur, Selenium, and Tellurium', snr. reporter D. H. Reid. The Chemical Society, London, 1975, vol. 3, chapter 8.
4. *H. D. Hartough*, 'Thiophen and its Derivatives', Interscience Publishers, New York, 1952.
5. *H. D. Hartough and S. L. Meisel*, 'Compounds with Condensed Thiopen Rings', Interscience Publishers, New York, 1954.
6. *W. Stenkopf*, 'Die Chemie des Thiophens' T. Steinkopff, Leipzig, 1941.
7. *C. D. Hurd*, 'Thiophene Chemistry 1962—1968', Quart. Reports Sulphur Chem., 1969, **4**, 75.
8. *N. R. Clark*, Manuf. Chemistr, 1972, **43**, 3.
9. *B. Iddon and R. M. Scrowston*, Adv. Heterocyclic Chem., 1970, **11**, 177.
10. *J. Ashby and C. C. Cook*, Adv. Heterocyclic Chem., 1974, **74**, 351.
11. *V. Schomaker and L. Pauling*, J. Amer. Chem. Soc., 1939, **61**, 1769.
12. *W. R. Harshbarger and S. H. Bauer*, Acta Cryst., 1970, **B26**, 1010.
13. *B. Bak, D. Christensen, L. H. Nygaard, and J. Rastrup — Andersen*, J. Mol. Spectroscopy., 1961, 7, 58.
14. *P. J. Wheatley*, in 'Physical Methods in Heterocyclic Chemistry', ed. A. R. Katritzky, Academic Press, New York, 1972, vol. 5.
15. *J. Sheridan*, in 'Physical Methods in Heterocyclic Chemistry', ed. A. R. Katritzky, Academic Press, New York, 1974, vol. 6, chapter 2.
16. *R. Zahradnik*, Adv. Heterocyclic Chem., 1965, **5**, 1; см. также: *D. T. Clark*, in 'Organic Compounds of Sulphur, Selenium, and Tellurium', snr. reporter D. H. Reid. The Chemical Society, London, 1970, vol. 1, chapter 1.
17. *M. J. Cook, A. R. Katritzky, and P. Linda*, Adv. Heterocyclic Chem., 1974. 17, 255.
18. *F. Fringuelli, G. Marino, A. Taticchi, and G. Grandolino*, J. C. S. Perkin II, 1974, 332.
19. E. g. *D. B. Baird, A. R. Costello, B. R. Fishwick, R. D. McClelland, and P. Smith*, Brit. Pat. 1394367/1975 and 1394368/1975 (Chem. Abs., 1975, **83**, 116943 and 116944).
20. *D. J. Chadwick, J. Chambers, G. D. Meakins, and R. L. Snowden*, J. C S. Perkin II, 1972, 1959; 1974, 1181; 1975, 604; 1976, 1.
22 *I. P. Biryukov, M. G. Voronkov, and I. A. Safin*, 'Tables of Nuclear Quadrupole Resonance Frequencies', Israel Program for Scientific Translations, Jerusalem, 1969 [*И. П. Бирюков, М. Г. Воронков, И. А. Сафин.* Таблицы частот ядерного квадрупольного резонанса. Л., Химия, 1968]; *E. A. C. Lucken*, in 'Physical Methods in Heterocyclic Chemistry', ed. A. R. Katritzky, Academic Press, New York, 1971, vol. 4, chapter 2.
23. *G. Spiteller*, Adv. Heterocyclic Chem., 1966, **7**, 312; *Q. N. Porter and J. Baldas*, 'Mass Shectrometry of Heterocyclic Compounds', Wiley, New York, 1971, p. 243.
24. *B. C. Gilbert and M. Trenwith*, in 'Physical Methods in Heterocyclic Chemistry', ed. A. R. Katritzky, Academic Press, New York, 1974, vol. 6, chapter 3.
25. *P. Tomasik and C. D. Johnson*, Adv. Heterocyclic Chem., 1976, **20**, 34.
26. *E. Heilbronner, J. P. Maier, and E. Hasselbach*, in 'Physical Methods in Heterocyclic Chemistry', ed. A. R. Katritzky, Academic Press, New York, 1974, vol. 6, chapter 1.
27. *J. Volke*, in 'Physical Methods in Heterocyclic Chemistry', ed. A. R. Katritzky, Academic Press, New York, 1963, vol. 1, chapter 6 [*Дж. Вольке* — В кн.: Физические методы в химии гетероциклических соединений./Под ред. А. Катрицкого. М., Химия, 1966. гл. 6].
28. *G. Marino*, Adv. Heterocyclic Chem., 1971, **13**, 235.
28а. *E. N. Zvyagintseva, T. A. Yakushina, and A. I. Shatenshtein*, J. Gen. Chem. (U. S. S. R.), 1968, **38**, 1933 [*Е. Н. Звягинцева, Т. А. Якушина, А. И. Шатеншгейн*, ЖОХ, 1968, **38**, 1993].
28б. *B. Östman and S. Olsson*, Arkiv Kemi, 1960, **15**, 275.
28в. *K. Halvarson and I. Melander*, Arkiv Kemi, 1956, **8**, 29.
28г. *F. B. Deans and C. Eaborn*, J. Chem. Soc., 1959, 2303.
28д. *B. Östman*, Arkiv Kemi, 1962, **19**, 499.
28е. *S. Clementi, P. Linda, and G. Marino*, J. Chem. Soc. (B), 1968, 397.
28ж. *R. Motoyama, S. Nishimura, E. Imoto, Y. Murakami, K. Hari, and J. Ogawa*, Nippon Kagaku Zasshi, 1957, 78, 962 (Chem. Abs., 1960, **54**, 14224).
28з. *A. McKillop, D. Bromley, and E. C. Taylor*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 88.
28и. *J. Fabian, S. Scheithauer, and R. Mayer*, J. prakt. Chem., 1969, **311**, 45.
28к. *N. Gjos and S. Gronowitz*, Acta Chem. Scand., 1970, **24**, 99.
28л. *S. Clementi, P. Linda, and G. Marino*, J. Chem Soc. (B), 1970, 1153.
29. *M. J. S. Dewar*, 'The Electronic Theory of Organic Chemistry', Clarendon Press, Oxford, 1949, p. 188.
30. *Ya. L. Gol'dfarb, Yu. B. Volkenstein, and L. I. Belen'kii*, Angew. Chem. Intern. Edn., 1968, **7**, 519.
30а. *D. J. Chadwick, J. Chambers, H. E. Hargraves, G. D. Meakins, and R. L. Snowden*, J. C. S. Perkin I, 1973, 2327.
30б. *L. I. Belen'kii, I. B. Karmanova, Yu. B. Vol'kenshtein, and Ya. L. Gol'dfarb*, Bull. Acad. Sci. U. S. S. R., 1971, 878 [*Л. И. Беленький, И. Б. Карманова Ю. Б. Волькенштейн, Я. Л. Гольдфарб*, Изв. АН СССР, Сер хим., 1971, 956].
30в. *Ya. L. Gol'dfarb, A. P. Yakubov, L. I. Belen'kii*, Doklady Akad. Nauk S. S. S. R., 1969, **185**, 91 [*Я. Л. Гольдфарб, А. П. Якубов, Л. И. Беленький*, ДАН СССР, 1969, **185**, 91].
30г. *Ya. L. Gol'dfarb, G. M. Zhidomirov, N. D. Chuvylkin, N. S. Ksenzhek, and L. I. Belen'kii*, J. Org. Chem., (U. S. S. R.), 1973, **9**, 153 [*Я. Л. Гольдфарб, Г. М. Жидомиров, Н. Д. Чувылкин, Н. С. Ксенжек, Л. И. Беленький*, ЖОрХ, 1973, **9**, 1507].
30д. *L. I. Belen'kii, N. S. Ksenzhek, and Ya. L. Gol'dfarb*, Chem. Heterocyclic Compounds, 1972, 280 [*Л. И. Беленький, Н. С. Ксенжек, Я. Л. Гольдфарб*, ХГС, 1972, 310].
30е. *R. M. Kellogg and J. Buter*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 2236.
30ж. *M. Sy. N. P. Buu-Hoi and N. D. Xuong*, J. Chem. Soc., 1955, 21.
30з. *E. Campaigne and P. A. Monroe*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 2447.
30и. *Ya. L. Gol'dfarb, N. S. Ksenzhek, and L. I. Belen'kii*, Bull. Acad. Sci. U. S. S. R., 1973, 1124 [*Я. Л. Гольдфарб, Н. С. Ксенжек, Л. И. Беленький*, Изв. АН СССР, Сер. хим., 1973, 1161].
31. *A. P. Yakubov, Yu. K. Sudarushkin, L. I. Belen'kii, and Ya. L. Gol'dfarb*, J. Org. Chem. (U. S. S. R.), 1973, **9**, 1549 [*А. П. Якубов, Ю. К. Сударушкин, Л. И. Беленький, Я. Л. Гольдфарб*, ЖОрХ, 1973, **9**, 1521].
31а. *A. W. Weston and R. J. Michaels*, Org. Synth., Coll. Vol. IV, 1953, 915

[*А. Вестон, Р. Микаэлс* — В сб.: Синтезы органических препаратов. Сб. 4. М., Издатинлит, 1953. См. с. 475]
316. *E. Campaigne and W. L. Archer*, J. Amer. Chem., Soc., 1953, **75**, 989 (восстановление, см.: *W. J. King, and F. F. Nord*, J. Org. Chem., 1949, **14**, 638).
316в. *A. I. Kosak and H. D. Harlough*, Org. Synth., Coll. Vol. III, 1953, 14 [*А. Козак, Г. Хартоф* — В сб.: Синтезы органических препаратов. Сб. 4. М., Издатинлит, 1953. См. с. 83].
316г. *J. R. Johnson and G. E. May*, Org. Synth., Coll. Vol. II, 1943, 8 [*Дж. Джонсон, Дж. Мэй* — В сб.: Синтезы органических препаратов. Сб. 2. М., Издатинлит, 1949. См. с. 76].
316д. *W Minnis*, Org. Synth., Coll. Vol. II, 1943, 520 [*В. Миннис* — В сб.: Синтезы органических препаратов. Сб. 2. М., Издатинлит, 1949. См. с. 522].
316е. *K. B. Wiberg and H. F. McShane*, Org. Synth., Coll. Vol. III, 1955, 197 [*К. Виберг, Г. Мак-Шейн* — В сб.: Синтезы органических препаратов. Сб. 4. М., Издатинлит, 1953. См. с. 537].
316ж. *S. Gronowitz and T. Raznikiewicz*, Org. Synth., Coll. Vol. V, 1973, 149.
316з. *S.-O. Lawesson*, Arkiv Kemi, 1957, **11**, 373.
316и. *W. Minnis*, Org. Synth., Coll. Vol. II, 1943, 357 [*В. Миннис* — В сб.: Синтезы органических препаратов. Сб. 2. М., Издатинлит, 1949. См. с. 287].
316к. *H. Y. Lew and C. R. Noller*, Org. Synth., Coll. Vol. IV, 1953, 545 [*Г. Лью, К. Ноллер* — В сб.: Синтезы органических препаратов. Сб. 4. М., Издатинлит, 1953. См. с. 272].
316л. *V. S. Babasinian*, Org Synth., Coll. Vol. II, 1943, 466 [*В. Бабасинян* — В сб.: Синтезы органических препаратов. Сб. 2. М., Издатинлит, 1949. См. с. 381].
316м. *N. I. Putokhin*, Sbornik Nauch. Trudov, Kuibyshev Ind. Inst. im. V. V. Kuibysheva, 1955, 271 (Chem. Abs., 1957, **51**, 16419) [*Н. И. Путохин*, Сб. науч. трудов, Куйбышевский Индустр. Ин-т им. В. В. Куйбышева, 1955, 271].
316н. *J. Cymerman-Craig, G. N. Vaughan, and W. K. Warburton*, J. Chem. Soc., 1956, 4114.
316о. *A. P. Terent'ev and G. M. Kadatskii*, Zhur. obsch. Khim., 1952, **22**, 153 (Chem. Abs., 1952, **46**, 11178) [*А. П. Терентьев, Г. М. Кадатский*, ЖОХ, 1952, **22**, 153].
32. См., например: *Ya. L. Gol'dfarb, S. T. Taits, and L. I. Belen'kii*, Tetrahedron, 1963, **19**, 1851.
33. *J. W. Schick and D. J. Crowley*, J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 1377.
34. *O. Meth-Cohn*, Tetrahedron Letters, 1973, 91.
35. *R. M. Kellogg, A. P. Schaaf, E. T. Harper, and H. Wynberg*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 2902.
36. *O. Meth-Cohn*, неопубликованные данные.
37. *J. M. Barker, I. G. C. Coutts, and P. R. Huddleston*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 615.
38. *N. Messina and E. V. Brown*, J. Amer. Chem. Soc., 1952, **74**, 920.
39. *P. Cagniant, A. Reisse, and D. Cagniant*, Bull. Soc. chim. France, 1969, 991.
40. *P. Cagniant, G. Merle, and D. Cagniant*, Bull. Soc. chim. France, 1970, 322.
41. *G. Muraro, D. Cagniant, and P. Cagniant*, Compt. rend. (C), 1972, **274**, 201.
42. *R. Helder and H. Wynberg*, Tetrahedron, 1975, **31**, 2551.
43. *R. Motoyama, K. Sato, and E. Imoto*, Nippon Kagaku Zasshi, 1957, **78**, 779 (Chem. Abs. 1960, **54**, 22559).
44. См., например: *O. Meth-Cohn and S. Gronowitz*, Acta Chem. Scand., 1966, **20**, 1577.
45. *S. Gronowitz and P. Moses*, Acta Chem. Scand., 1962, **16**, 155.
46. *W. L. Mock*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 7610.
47. *K. Torsell*, Acta Chem. Scand. (B), 1976, **30**, 353.
48. *D. Copland, D. Leaver, and W. B. Menzies*, Tetrahedron Letters, 1977, 639.
49. *R. M. Acheson and D. R. Harrison*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 1764; *R. F. Heldweg and H. Hogeveen*, Tetrahedron Letters, 1974, 75.
50. *S. Gronowitz, C. Westerlund, and A.-B. Hörnfeldt*, Acta Chem. Scand. (B), 1975, **29**, 233, 244.
51. *A. H. Blatt, N. Gross, and C. W. Tristram*, J. Org. Chem., 1957, **22**, 1588.
52. *C. Dell'Erba, D. Spinelli, and G. Leandri*, Gazetta, 1969, **99**, 535.

53. *M. G. Reinecke, H. W. Adickes, and Ch. Pyun*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 3820.
54. *G. Doddi, G. Illuminati, and F. Stegel*, Tetrahedron Letters, 1973, 3221; *C. Paulmier, M. P. Simmonin, A. P. Chatrousse, and F. Terrier*, Tetrahedron Letters, 1973, 1123.
55. *G. Guanti, C. Dell'Erba, and S. Thea*, J. C. S. Perkin I, 1974, 2357.
56. *G. Doddi, G. Illuminati, and F. Stegel*, J. Org Chem., 1971, **36**, 1918.
57. *H. C. van der Plas, D. A. de Bie, G. Geurtsen, M. G. Reinecke, and H. W. Adickes*, Rec. Trav. chim., 1974, **93**, 33.
57а. *A. Vecchi and G. Melone*, J. Org. Chem., 1957, **22**, 1636.
57б. *S. Gronowitz*, Arkiv Kemi, 1958, **12**, 239.
57в. *R. Adams and A. Ferretti*, J. Amer. Chem Soc., 1959, **81**, 4927.
57г. *M. Rajsner, J. Metysova, and M. Protiva*, Coll. Czech. Chem. Comm., 1970, 35, 378.
57д. *R. R. Estes and P. Panzera*, J. Amer. Chem., Soc., 1952, **74**, 853.
57е. *R. F. Curtis and J. A. Taylor*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 1813.
57ж. *V. C. R. McLoughlin and J. Thrower*, Tetrahedron, 1969, **25**, 5921.
57з. *N. Gjos and S Gronowitz*, Acta Chem. Scand., 1971, **25**, 2596.
57и. *S. Conde, C. Corral, R. Madronero, A. S. Alvarez-Insua*, Synthesis, 1976, 412.
57к. *D. E. Ames and O. Ribiero*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1390.
58. *A. Brugginк and A McKillop*, Tetrahedron, 1975, **31**, 2607.
59. *S. Gronowitz and B. Holm*, Chem. Scripta, 1972, **2**, 245.
59а. *B. J. Wakefield*, 'The Chemistry of Organolithium Compounds', Pergamon Press, Oxford, 1974, p. 46.
59б. *D. W. H. MacDowell and A. T. Jeffries*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 514.
59в. *D. W. Slocum and P. L. Gierer*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3668.
59г. *P. Pirson, A. Schonne, and L. Christiaens*, Bull. Soc. chim. belges, 1970, **79**, 575.
59д. *F. M. Stoyanovich and B. P. Fedorov*, Chem. Heterocyclic Compounds, 1967, **3**, 650 [*Ф. М. Стоянович, Б. П. Федоров*, ХГС, 1967, 823].
59е. *G. M. Davies and P. S. Davies*, Tetrahedron Letters, 1972, 3507.
60а. *J. A. Clarke, S. McNamara, and O. Meth-Cohn*, Tetrahedron Letters, 1974, 2373.
60б. *J. Sice*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 3697.
60в. *Ya. L. Gol'dfarb, M. A. Kalik, and M. L. Kirmalova*, J. Gen. Chem. (U. S. S. R.), 1959, **29**, 3592 [*Я. Л. Гольдфарб, М. А. Калик, М. Л. Кирмалова*, ЖОХ, 1959, **29**, 3631].
61. *S. Gronowitz*, Arkiv Kemi, 1954, **7**, 361.
62. *D. A. Shirley and J. Goan*, J. Organometallic Chem., 1964, **2**, 304.
63. *T. B. Patrick, J. M. Disher, and W. J. Probst*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 4467
64. *Ya L. Gol'dfarb and Ya. L. Danushevskii*, Bull. Acad. Sci. U. S. S. R., 1963 483 [*Я. Л. Гольдфарб, Я. Л. Данюшевский*, Изв. АН СССР. ОХН, 1963, 540].
65. *T. Kauffman and A. Mitschker*, Tetrahedron Letters, 1973, 4039.
66. *P. Moses and S. Gronowitz*, Arkiv Kemi, 1962, **18**, 119.
67. *G. B. Backman and L. W. Heisey*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 2378.
68. *S. Gronowitz, A.-B. Hörnfeldt, and R. Hakansson*, Arkiv Kemi, 1961, **17**, 165.
69. *S. Gronowitz and B. Holm*, Acta Chem. Scand. (B), 1976, **30**, 505.
70. *S. Gronowitz and B. Holm*, Acta Chem. Scand., 1969, **23**, 2207.
71. *S. Gronowitz, B. Cederlund, and A.-B. Hörnfeldt*, Chem. Scripta, 1974, **5**, 217.
72. *I. Haiduc and H. Gilman*, Rev. Roumaine Chim., 1971, **16**, 305; *B. Decroix, J. Morel, C. Paulmier, and P. Pastour*, Bull. Soc. chim. France, 1972, 1848.
73. *S. Gronowitz and T. Frejd*, Acta Chem. Scand., 1970, **24**, 2656; ibid. (B), 1976, **30**, 485, и приведенные там ссылки.
74. *R. Grafing and L. Brandsma*, Rec. Trav. chim., 1976, **95**, 264.
74а. *S. Gronowitz, P. Moses, and R. Hakansson*, Arkiv Kemi, 1960, **16**, 267.
74б. *S. Gronowitz, P. Moses, A. B. Hörnfeldt, and R. Hakansson*, Arkiv Kemi, 1961, **17**, 165.
74в. *U. Michael and A.-B. Hörnfeldt*, Tetrahedron Letters, 1970, 5219.
74г. *F. H. Pinkerton and S. F. Thames*, J. Heterocyclic Chem., 1972, **9**, 725.

74д. *F. de Jong and M. J. Janssen*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 1998.
74е. *A. B. Hörnfeldt and S Gronowitz*, Arkiv Kemi, 1964, **21**, 239.
74ж. *S. Gronowitz*, Acta Chem. Scand., 1961, **15**, 1393.
75. *C. Paulmier, J. Morel, and P. Pastour*, Bull. Soc. chim. France, 1969, 2511.
76. *U. Michael and S. Gronowitz*, Acta Chem. Scand., 1968, **22**, 1353.
77. *S. Gronowitz and A. Bugge*, Acta Chem. Scand., 1965, **19**, 1271.
78. *M. Gomberg and W. E. Bachmann*, J. Amer. Chem. Soc., 1924, **46**, 2339.
79. *G. Vernin, J. Metzger, and C. Parkanyi*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 3183.
80. *R. Frimm, L. Fisera, and J. Kovac*, Coll. Czech. Chem. Comm., 1973, **38**, 1809.
81. *M. Bartle, S. T. Gore, R. K. Mackie, and J. M. Tedder*, J. C. S. Perkin I, 1976, 1636; *S. T. Gore, R. K. Mackie, and J. M. Tedder*, ibid., 1976, 1639.
82. *F. Minisci and O. Porta*, Adv. Heterocyclic Chem., 1974, **16**, 123.
83. *S. Hashimoto, W. Hoike, and M. Oyama*, J. Chem. Soc. Japan, Chem. Ind. Chem., 1972, 375; 1973, 1139.
84а. *H.-S. Ryand and H. Sakurai*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 594.
84б. *D. W. Allen, D. J. Buckland, B. G. Hutley, A. C. Oades, and J. B. Turner*, J. C. S. Perkin I, 1977, 621.
85. *L. Benati and M. Tiecco*, Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna, Suppl., 1966, **24**, 225.
86. См., например: *S. Gronowitz, and T. Raznikiewicz*, Org. Synth., Coll. Vol. V, 1971, p. 149.
87. *H. L. Coonradt and H. D. Hartough*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 1158.
88. *R. F. Curtis, D. M. Jones, G. Ferguson, D. M. Hawley, J. G. Sime, K. K. Cheung, and G. Germain*, Chem. Comm., 1969, 165; *D. M. Hawley and G. Ferguson*, J. Chem. Soc. (B), 1971, 843; *R. F. Curtis, D. M. Jones, and W. A. Thomas*, J. Chem. J. Chem. Soc. (C), 1971, 234.
89. *D. N. Rheinhoudt and C. G. Kouwenhoven*, Tetrahedron, 1974, **30**, 2093.
90. *D. N. Rheinhoudt, W. P. Trompenaars, and J. Geevers*, Tetrahedron Letters, 1976, 4777) и приведенные там ссылки.
91. *S. Gronowitz and B. Uppström*, Acta Chem. Scand., 1975, **29**, 441.
92. *K. Hafner and W. Kaiser*, Tetrahedron Letters, 1964, 2185.
93. *G. O. Schenk and R. Steinmetz*, Angew. Chem., 1958, **70**, 504.
94. *R. Pettit*, Tetrahedron Letters, 1960, 11.
95. *R. Mozingo, S. A. Harris, D. E. Wolf, C. E. Hoffhine, N. R. Easton, and K. Folkers*, J. Amer. Chem. Soc., 1945, **67**, 2092.
96. *Ya. L. Gol'dfarb, M. M. Polonskaya, B. P. Fabrichnyi, and I. F. Shalavina*, Proc. Acad. Sci. (U. S. S. R.), 1959, **126**, 33 [*Я. Л. Гольдфарб, М. М. Полонская, Б. П. Фабричный, И. Ф. Шалавина*, ДАН СССР, 1959, **126**, 86].
97. См., например: *A. I. Meyers*, 'Heterocycles in Organic Synthesis', Wiley-Interscience, New York, 1974, pp. 15, 228, 243, 266.
98. *Ya. L. Gol'dfarb, B. P. Fabrichnyi, and I. F. Shalavina*, Tetrahedron, 1962, **18**, 21.
99. *O. A. Kalinovskii, S. Z. Taits, and Ya. L. Gol'dfarb*, Bull. Acad. Sci U. S. S. R., 1970, 2189 [*О. А. Калиновский, С. З. Тайц, Я. Л. Гольдфарб*, Изв. АН СССР. Сер. хим., 1970, 2331].
100. *W. Hoek, J. Strating, and H. Wynberg*, Rec. Trav. chim., 1966, **85**, 1054.
101. *H. Wynberg*, Accounts Chem. Res., 1971, **4**, 65.
102. *S. F. Birch and D. T. McAllan*, J. Chem. Soc., 1951, 2556 and 3411.
103. Для общего обзора, см.: 'Photochemistry of Heterocycles', ed. O. Buchardt, Wiley-Interscience, New York, 1976, pp. 145, 483, 564.
104. *H. A. Wiebe, S. Braslavsky, and I. Heicklen*, Canad. J. Chem., 1972, **50**, 2721.
105. *A. Couture, A. Delevallee, A. Loblache-Combier, and C. Parkanyi*, Tetrahedron, 1975, 31, 785, и приведенные там ссылки.
106. *C. N. Skold and R. H. Schlessinger*, Tetrahedron Letters, 1970, 791; *H. H. Wasserman and W. Strehlow*, ibid., 1970, 795.
107. *H. J. Kuhn and K. Gollnick*, Tetrahedron Letters, 1972, 1909.
108. *T. S. Cantrell*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 2242.
109. *C. Rivas, M. Velez, and O. Crescente*, Chem. Comm., 1970, 1474.
110. Для Общего обзора см.: *R. W. Hoffmann*, 'Dehydrobenzene and Cycloalkynes,' Academic Press, New York, 1967, p. 290.

111. *M. G. Reinecke and J. G. Newsom*, J. Amer. Chem Soc., 1976, **98**, 3021.
112. См. обзор: *J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, and P. Linda*, 'The Tautomerism of Heterocycles', Academic Press, New York, 1976.
113. *C. Frisell and S.-O. Lawesson*, Org. Synth., Coll. Vol. V, 1973, p. 642.
114. *A.-B. Hörnfeldt and S. Gronowitz*, Acta Chem. Scand., 1962, **16**, 789.
114а. *S. Gronowitz and R. A. Hoffman*, Arkiv Kemi, 1960, **15**, 499.
114б. *A.-B. Hörnfeldt and S. Gronowitz*, Acta Chem. Scand., 1962, **16**, 789.
114в. *H. J. Jakobsen E. H. Larsen, and S.-O. Lawesson*, Tetrahedron, 1963, **19**, 1867.
114г. *E. B. Pedersen and S.-O. Lawesson*, Tetrahedron, 1971, **27**, 3861.
114д. *A.-B. Hörnfeldt*, Arkiv Kemi, 1964, **22**, 211.
114е. *H. J. Jakobsen and S.-O. Lawesson*, Tetrahedron, 1967, **23**, 871.
114ж. *A.-B. Hörnfeldt and S. Gronowitz*, Arkiv Kemi, 1963, **21**, 239.
114з. *H. J. Jakobsen*, Tetrahedron, 1967, **23**, 3737; *A.-B. Hörnfeldt*, Arkiv Kemi, 1968, **29**, 427.
114и. *A.-B. Hörnfeldt*, Acta Chem. Scand., 1965, **19**, 1249.
114к. *R. Lantz and A.-B. Hörnfeldt*, Chem. Scripta, 1972, **2**, 9.
114л. *A.-B. Hörnfeldt*, Acta Chem. Scand., 1972, **26**, 31.
114м. *B. Hedegaard, J. Z. Mortensen, and S.-O. Lawesson*, Tetrahedron, **1971**, **27**, 3853.
114н *S. Gronowitz and A. Bugge*, Acta Chem Scand., 1966, **20**, 261.
114о. *H. J. Jakobsen and S.-O. Lawesson*, Tetrahedron, 1965, **21**, 3331.
114п. *K. Harke and F. Meissner*, Tetrahedron, 1972, **28**, 875.
114р. *C. Pauliner, J. Morel, D. Semard and P. Pastour*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 2434.
115. *S. Sadeh and Y. Gaoni*, Tetrahedron Letters, 1973, 2365.
116. *W. Flitsch, J. Schwieger, and U. Strunk*, Annalen, 1975, 1967; о 2,5-бис(цианометил)-таутомере см.: *G. M. Badger, J. A. Elix and G. E. Lewis*, Austral. J. Chem., 1965, **18**, 70.
117. *B. Cederlund and A.-B. Hörnfeldt*, Acta Chem. Scand., 1971, **21**, 3324, 3546.
118. *E. B. Pedersen and S.-O. Lawesson*, Tetrahedron, 1971, **27**, 3861.
119. *B. Cederlund, A. Jesperson, and A.-B.-Hörnfeldt*, Acta Chem. Scand., 1971, **25**, 3656.
120. *A.-B. Hörnfeldt and P.-O. Sundberg*, Acta Chem. Scand., 1972, **26**, 31.
121. *S. Gronowitz and R. Hakansson*, Arkiv Kemi, 1960, **16**, 309.
122. *N. I. Putokhin and V. I. Yakovlev*, Doklady Akad. Nauk S. S. S. R., 1954, **98**, 89 (Chem. Abs., 1955, **49**, 12431) [*Н. И. Путохин, В. И. Яковлев*, ДАН СССР, 1954, **98**, 89].
123. *M. R. Kegelman and E. V. Brown*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 5961; 1954, **76**, 2711.
124. *E. A. Braude and J. S. Fawcett*, J. Chem. Soc., 1952, 4158.
125. *S. Gronowitz*, Arkiv Kemi, 1958, **13**, 231.
126. *K. B. Wiberg and H. F. MsShane*, Org. Synth., Coll. Vol. III, 197 [*К. Виберг, Г. Мак-Шэйн* — В сб.: Синтезы органических препаратов. Сб. 4. М., Издатинлит, 1953. См. с. 537].
127. *W. S. Emerson and T. M. Patrick*, Org. Synth., Coll. Vol. IV, 980. *У. Эмерсон, Т. Патрик* — В сб. Синтезы органических препаратов. Сб. 10. М., Издатинлит, 1960. См. с. 16.
128. *J. M. Griffing and L. F. Salisbury*, J. Amer. Chem., Soc., 1948, **70**, 3416.
129. *Ya. L. Gol'dfarb and Ya. L. Danyushevskii*, Bull. Acad. Sci. U. S. S. R., 1956, 1395 [*Я. Л. Гольдфарб, Я. Д. Данюшевский*, Изв. АН СССР, ОХН, 1956].
130. *D. J. Zwanenburg and H. Wynberg*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 333.
131. *D. J. Zwanenburg and H. Wynberg*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 3363.
132. *E. Campaigne and B. F. Tullar*, Org. Synth. Coll. Vol. IV, 921; см. также: *S. Gronowitz and T. Freijd*, Synth. Comm., 1976, **6**, 475 [*Э. Кампень, Б. Туллар* — В сб.: Синтезы органических препаратов. Сб. 5. М., Издатинлит, 1954. См. с. 16].
133. *J. A. Clarke and O. Meth-Cohn*, Tetrahedron Letters, 1975, 4705.
134. *K. Pettersson*, Acta Chem. Scand., 1950, **4**, 395.
135. *S. J. Angyal, D. R. Penman, and G. P. Warwick*, J. Chem. Soc., 1953, 1742.

136. См. сс. 3, p. 431.
137. *R. Gaertner*, J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 3934.
138. *J. Feijen and H. Wynberg*, Rec. Trav. chim., 1970, **89**, 639.
139. *M. Peyrot, D. Villessot, and Y. Lepage*, Comin. rend. (C), 1976, **282**, 607.
140 *Ya. L. Gol'dfarb and M. S Kondakova*, Bull. Acad. Sci. U. S. S. R., 1956, 1235 [*Я. Л. Гольдфарб, М. С. Кондакова*, Изв. АН СССР, ОХН, 1956, 1208].
141. *D. J. Zwanenburg and H. Wynberg*, J. Org. Chem., 1969 **34**, 340.
142. *R. Helmers*, J prakt. Chem., 1972, **314**, 334.
143. *M. Neeman, E. Krakauer, and Y Shorr*, J. Amer. Chem Soc., 1957, **79**, 4380.
144 *H. E. Winberg, F. S. Fawcett, W. E. Mochel and C. W Theobald*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 1428.
145. *B. E. Ayres, S. W. Longworth, and J. F. W. McOmie*, Tetrahedron, 1975, **31**, 1755.
146. *R. Helmers*, Annalen, 1973, 890.
147. *C. Hoogzand, J. Nielsen, and E. H. Broye*, Chem. Comm., 1971, 1520.
148. *L. Friedman, D. L. Fishel, and H. Shechter*, J Org Chem., 1965, **30**, 1453
149. *P. A. Konstantinov, T. V. Schredrinskaya, I. V. Zakharov, and M N. Volkov*, J. Org. Chem. (U S S R), 1972, 8, 2639 [*П. А. Константинов, Т. В. Шедринская, И. В. Захаров, М. Н. Волков*, ЖОрХ, 1972, 8, 2590].
150. См., например: *H. D. Horlough and L. G. Cooley*, J. Amer Chem. Soc., 1947, **69**, 3096.
151. *D. E. Wolf and K. Folkers*, Org. Reactions, 1951, **6**, 410 [*Д. Э. Вольф, К. Фолькерс* — В сб.: Органические реакции. Сб. 6 М., Издатинлит, 1953. См. с. 343].
152. *P. M. Chakrabarti, N. P. Chapman, and K. Clarke*, Tetrahedron, 1969, **25**, 2781.
153. *D. L. Eck and G. W. Stacy*, J. Heterocyclic Chem., 1969, **6**, 147.
154. *E. Winterfelds and H. Dillinger*, Chem. Ber., 1966, **99**, 1558.
155 *H. Boelens and L. Brandsma*, Rec. Trav. chim., 1972, **91**, 141.
156. *J. Meyer, P. Vermeer H J T. Bos, and L. Brandsma*, Rec. Trav. chim., **1974**, **93**, 26, и приведенные там ссылки.
157. *I. Degani, R. Fochi, and C. Vincenzi*, Gazzetta, 1967, **97**, 397.
158. *W. Treibs*, Annalen, 1960, **630**, 120.
159. *W. Reid and W Ochs*, Chem. Ber., 1972, **105**, 1093.
160. *K.-P. Zeller, H. Meier, and E. Müller*, 1972, **766**, 32.
161. См. сс. 1, p. 31; сс. 7, p. 88.
162. *H. Hartmann*, Z. Chem., 1971, **11**, 421; *H. Hartmann, H Schäfer, and K. Gewald*, J. prakt. Chem., 1973, **315**, 497; *K. Hirai and T. Ishiba*, Chem. and Pharm. Bull. (Japan), 1972, **20**, 2384.
163. *N. K. Chakrabarty and S. K. Mitra*, J. Chem. Soc., 1940, 1385.
164. *K. P. C. Vollhardt and R. G. Bergman*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 7538
165. См. сс. 4, p. 151; см. также *R. Phillips*, Org. Synth., Coll. Vol. 11, 578 [*Р. Филлипс* — В сб.: Синтезы органических препаратов. Сб. 2. М., Издатинлит, 1949. См с. 458].
166. *P. J. Garratt and S. B. Neoh*, J Org. Chem., 1975, **40**, 970.
167. *H. Nozaki, T. Koyama, and T. Mori*, Tetrahedron, 1969, **25**, 5357; *S Bradamante, R. Fusco, A. Marchesini, and G. Pagani*, Tetrahedron Letters, 1970, 11.
168. *M. P. Cava and M. V. Lakshmikantham*, Accounts Chem. Res., 1975, **8**, 139
169. См. сс. 4, p. 55.
170. *N. R. Clark and W. E. Webster*, Brit. Pat. 1345203/1974.
171. См. сс. 1, p. 25.
172. *E. J. Geering*, J. Org. Chem., 1959, **24**, 1128.
173. См. сс. 7, p. 83; *F. Bohlmann, T. Burkhardt, and C. Zdero*, 'Naturally Occurring Acetylenes' Academic Press, London and New York, 1973
174. *S. Nakagawa, J. Okurama, F. Sakai, H. Hoshi, and T. Naito*, Tetrahedron Letters, 1970, 3719.
175. *F. Bottino and G. Purello*, Gazzetta, 1965, **95**, 1062.
176. См. сс. 4, p. 405.
177. *B. Tilak and S. S. Gupte*, Indian J. Chem., 1969, **7**, 9
178. См. сс. 1, p. 29.

179. *L. Henriksen and H. Autrup*, Acta Chem. Scand., 1970, **24**, 2629.
180. *R. P. Napier and C. Chu*, Internat. J. Sulfur Chem., (A), 1971, **1**, 62.
181. *J. M. McIntosh and F. P. Seguin*, Canad. J. Chem. 1975, **53**, 3526.
182. *R. Gompper, E. Kutter, and W. Toepfl*, Annalen, 1962, **659**, 90
183. См сс. 2 (сс. 1, 6 и 7), а также: *J.-C. Meslin*, Compt rend. (C), 1973, **277**, 1391.
184. См. сс. 4, pp. 291, 401, сс. 151, p. 435; *C. J. Chadwick, J. Chambers, G. D. Meakins, and R. L. Snowden*, J. C. S Perkin 1, 1972, 2079
185. *H. Wynberg and H. J. Kooreman*, J. Amer. Chem. Soc., 1965, **87**, 1739.
186. *P. J. Garratt and D. N. Nicolaides*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 2222; см. также сс. 145 и приведенные там ссылки.
187. См. сс. 4, p. 49.
188. *F. Asinger, M. Thiel, P. Puechel, F. Haaf, and W. Schaeffer*, Annalen, 1962, **660**, 85.
189. *A. Bantjes*, Canad. Pat. 672716/1963 (Chem. Abs., 1963, **60**, 7999).
190. *H. Hopff and J. von der Crone*, Chimia (Switz.), 1959, **13**, 107.
191. *L. Fortina*, Ann. Chim. (Italy), 1959, **49**, 2047; 1960, **50**, 445.
192. *K. Gewald*, Chem. Ber., 1965, **98**, 3571; *K. Gewald, E. Schinke, and H. Boettcher*, ibid., 1966, **99**, 94; см. также сс. 3, p. 401.
193. См. сс. 4, p. 473.
194. *G. P. Jansen*, Brit Pat. 1359992/1974.

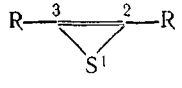
19.2. ДРУГИЕ СИСТЕМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ СЕРУ

Н. Д. А. УОЛШ (University of Salford)

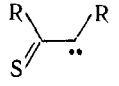
19.2.1. ТИИРЕНЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

19.2.1.1. Тиирен

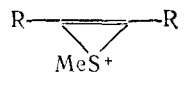
Тиирен (**1**) относится к числу антиароматических гетероциклов, содержащих четыре π-электрона и изоэлектронных циклобутадиену. Неудивительно поэтому, что тиирены наблюдали только как нестабильные интермедиаты, например при присоединении к тройной связи синглетной серы, образующейся в процессе импульсного фотолиза карбонилсульфида [1]. Тиирен (**1**), образующийся при импульсном фотолизе 1,2,3-тиадиазола, присоединяется с разрывом связи C—S к тройной связи, причем образуются тиофены [2]. Попытки выделить тиирен в виде металлического комплекса привели лишь к комплексам изомерного α-тиокарбонилкарбена (**2**) [3]. Предполагают, однако, что бензотиирен является интермедиатом при образовании дитиина из *о*-бромбензолтиолятов [4].



(1) R = H



(2)



(3) R = *трет*-Bu
(4) R = Me

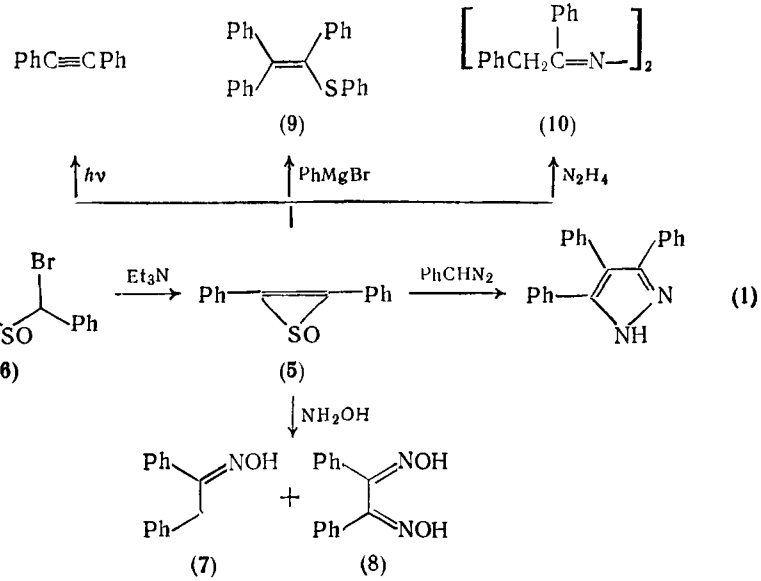
19.2.1.2. Соли тиирения

Эти производные, как и тиреноксиды-1 и -диоксиды-1,1, не имеют на атоме серы свободной пары электронов, способной участвовать в сопряжении, поэтому они более стабильны, чем исход-

ные тиирены, напоминая 2π-системы (циклопропены). Образованием солей *S*-алкилтиирения объясняют легкость сольволиза некоторых винилсульфонатов [4]. Образование таких солей определяет *транс*-присоединение сульфенилгалогенидов к ацетиленам; это доказывается тем, что при взаимодействии метансульфенилхлорида и ди-*трет*-бутилацетилена была выделена соль (**3**) [5]. Эта соль стабильна вплоть до ее температуры плавления; ее метильный гомолог (**4**), напротив, быстро разлагается при температуре выше —40 °С.

19.2.1.3. Тиреноксиды-1

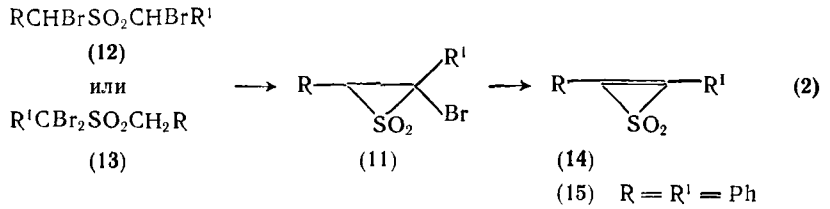
При взаимодействии α,α′-дибромдибензилсульфоксида (**6**) и триэтиламина получено 2,3-дифенилпроизводное (**5**) [6]. Оно является активным диполярофилом и с фенилдиазометаном дает 3,4,5-трифенилпиразол (схема 1). Нуклеофилы (реагенты Гриньяра, гидроксиламин и т. д.) дают продукты раскрытия цикла, часто не содержащие серу, например (**7**)—(**10**). Образование диоксима (**8**), а также бензила при термолизе (**5**) на воздухе, по-видимому, обусловлено окислением кислородом воздуха; фотолиз соединения (**5**) приводит к толану.



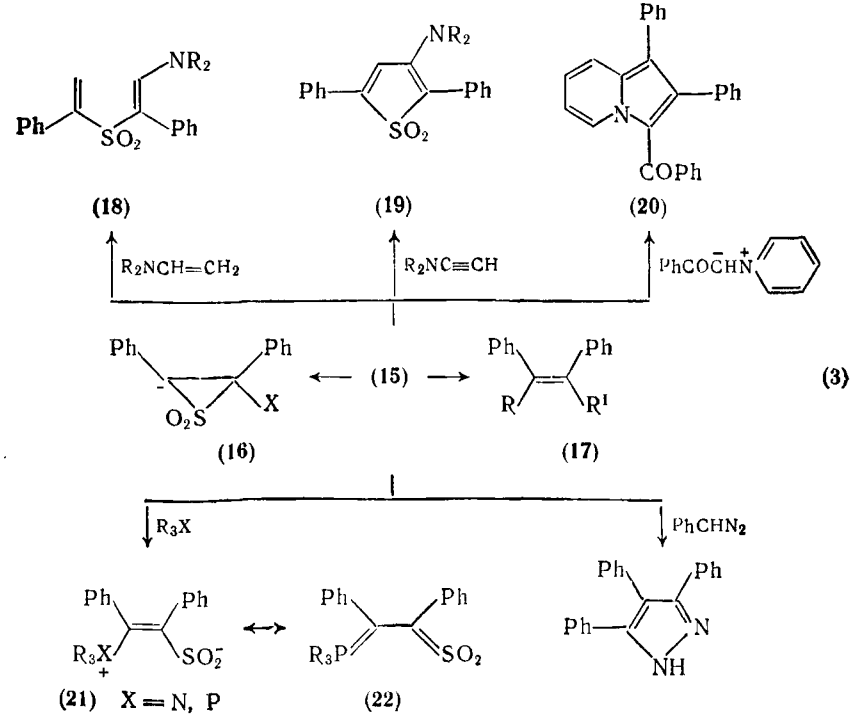
19.2.1.4. Тиирендиоксиды-1,1

Согласно квантовохимическим расчетам [7], антиароматичность должна уменьшаться при переходе от тиирена к соответствующему 1,1-диоксиду, что объясняют стабилизирующим π(углерод)—π(кислород)-взаимодействием, которое делает 1,1-диоксиды наиболее стабильными членами семейства тииренов.

Тиирендиоксиды синтезируют через промежуточные 2-бромтииираны (**11**), которые получают с помощью катализируемой основанием циклизации [8] дибромсульфонов (**12**) и (**13**) или присоединением карбена к α-бромсульфену [9]; последующее дегидробромирование (**11**) приводит к тиирендиоксиду (**14**) (схема 2).



Реакции 2,3-дифенилтиирендиоксида-1,1 (**15**) определяются, главным образом, промежуточным образованием стабилизированного аниона (**16**), получающегося путем присоединения относительно мягких нуклеофилов к α,β-ненасыщенной системе сульфона. При действии на (**16**) жесткого электрофила (протона) образующийся тиирандиоксид-1,1 отщепляет молекулу диоксида серы. Атака азотистых нуклеофилов — гидроксиламина и диметиламина — направляется по атому углерода, причем образуются оксим (**7**) и енамин (**17**; R = Me_2N, R^1 = H), соответственно [8, 10]. При-



соединение фенилдиазометана приводит к 3,4,5-трифенилпиразолу [8]. Аддукты с енаминами и инаминами [4], образующиеся, по-видимому, в результате полярного процесса, не теряют молекулу диоксида серы, а дают соответственно дивинилсульфон (**18**) и тиофендиоксид-1,1 (**19**). Пиридиниевые илиды [10] дают аддукты, например (**20**), образующиеся, вероятно, при внутримолекулярной стабилизации диполярного интермедиата (схема 3).

Амбидентность аниона (**16**; X = CN) подтверждается тем, что при взаимодействии с таким мягким электрофилом, как иодметан, образуется продукт алкилирования по атому серы (**17**; R = CN, $R^1 = SO_2Me$).

Жесткие нуклеофилы (например, HO^-, MeO^-) атакуют (**15**) по атому серы, давая производные сульфоновых кислот (**17**; $R = SO_3H$ или SO_3Me, $R^1 = H$). Изучение кинетики этой реакции с жесткими нуклеофилами [12] показало, что она является неожиданно быстрой; это рассматривается как довод против *d*-орбитальной стабилизации соединения (**15**). Менее обычным, чем рассмотренные выше нуклеофильные реакции, является образование из (**15**) и третичных азотистых или фосфорных нуклеофилов [11] винилогов илидов (**21**; X = N или P), которое протекает через интермедиат типа (**16**). Фосфорсодержащее соединение (**21**; X = P) мезомерно интересному сопряженному фосфорансульфену (**22**). При термическом разложении (**15**) отщепляется молекула диоксида серы и образуется толан.

19.2.2. ТИЕТЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

19.2.2.1. Тиетдиоксиды-1,1

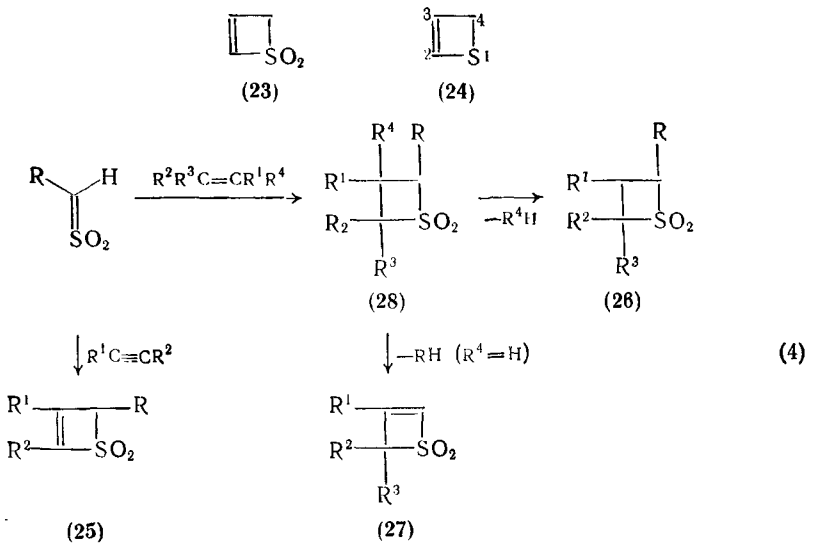
Сульфоны типа (**23**) изоэлектронны циклобутану, в то время как тиеты (**24**) больше напоминают циклопентадиен и термодинамически менее стабильны, чем их оксиды. Большинство синтезов

Таблица 19.2.1. Синтез тиетдиоксидов-1,1 (**25**)—(**27**)

Соединение	R	R^1	R^2	R^3	R^4	Метод элиминирования	Литература
(26)	H	Me_2N	Alk	Alk	EtO	*E*2 (—EtOH)	[12а]
(26)	H	C_4H_8ON	H	H	C_4H_8ON	По Коупу	[12а]
(26)	H	H	Me	Me	Me_2N	По Гофману	[12б]
(26)	Ph	H	Me	Me	C_4H_8ON	По Коупу	[12в]
(26)	H	H	Me	H	Ph(Me)CHNMe	По Гофману [а]	[12г]
(26)	Ph	H	Ph	H	Et_2N	По Гофману	[12д]
(26)	H	—CH=CH(CH$_2$)$_4$—		H	Me_2N	То же	[12е]
(26)	H	—(CH$_2$)$_5$—		H	Me_2N	»	[12ж]
(27)	Br	C_4H_8ON	Alk	Alk	H	*E*2 (—HBr)	[12з]
(25) [б]	Ph	Et_2N	Me	—	—	—	[12и]
(25) [б]	Ph	Et_2N	CN	—	—	—	[12и]

[а] Продукт оптически активен. [б] Получен реакцией циклоприсоединения из инамина и сульфина.

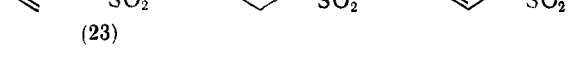
тиетдиоксидов-1,1 (**25**)—(**27**) включает региоспецифическое циклоприсоединение сульфена к олефину с электронодонорными заместителями по типу «голова к хвосту» с последующей модификацией образовавшегося тиетандиоксида (**28**); при использовании ацетиленов тиетдиоксиды могут быть получены в одну стадию (табл. 19.2.1 и схема 4).



(4)

Из других методов получения тиетдиоксидов-1,1 отметим первый синтез незамещенного соединения (**23**) из эпихлоргидрина [13]. 3-Бромпроизводное получено свободнорадикальным бромированием тиетандиоксида-1,1 с последующим дегидробромированием.

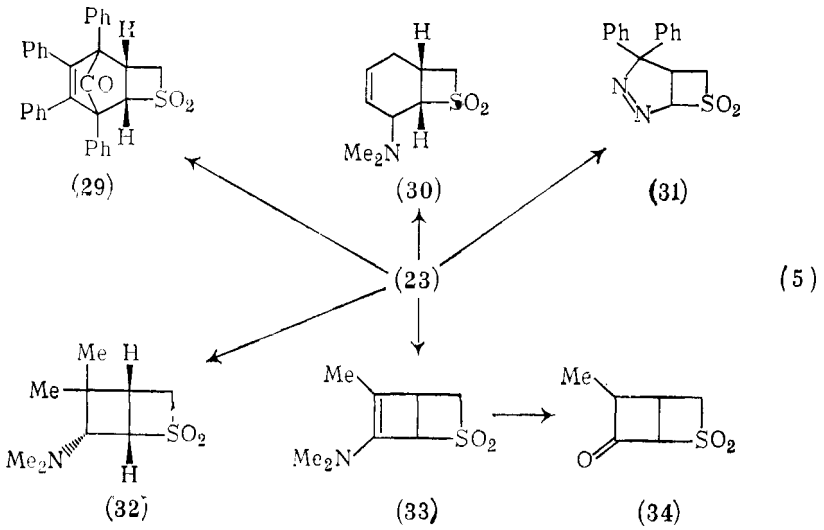
Бензо[*b*]тиетдиоксид-1,1 получен из соединения (**23**); ключевой стадией этого синтеза является циклоприсоединение к бутадиену (схема 4а).



(4а)

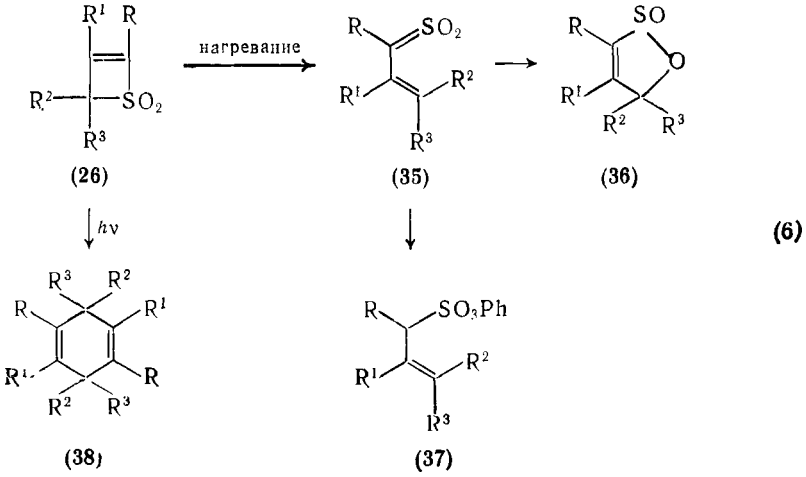
Наиболее важными химическими превращениями тиетдиоксидов-1,1 являются разнообразные реакции циклоприсоединения с участием напряженной двойной связи (схема 5) [13, 14—14б]. Хотя двойная связь в этих соединениях достаточно обеднена электронами, чтобы давать аддукты Михаэля с цианид-ионом и нитрометаном [15], они взаимодействуют также с тетрафенилциклопентадиеноном [14а] и с типичным представителем диенаминов [14], причем образуются [4 + 2]-аддукты (**29**) и (**30**), соответственно. Тиетдиоксид-1,1 является сильным, хотя и нерегиоселективным диполярофилом; при взаимодействии с дифенилдиазометаном он образует ад-

дукт (**31**) и его региоизомер [14б]. Вопреки правилам Вудварда — Гофмана он образует также [2+2]-аддукты с енаминами и инаминами, давая соответственно соединения (**32**) и (**33**), причем последнее было превращено в кетон (**34**) [14].



(5)

Другой тип реакций с участием тиетдиоксидов заключается в расщеплении цикла [15], которое протекает, возможно, по согласованному механизму и приводит к винилсульфену (**35**). Последний можно превратить в стабильные продукты в результате межмолекулярной реакции с фенолом, приводящей к аллилсульфонату (**37**), или внутримолекулярно, когда образуется оксатиоленоксид-1 (**36**). Бензотиетдиоксид аналогично превращается в конденсированный



(6)

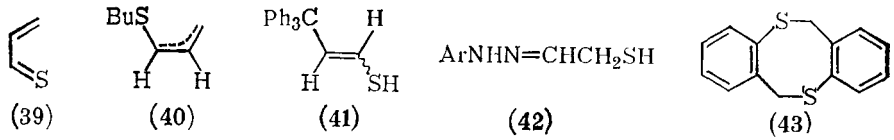
аналог соединения (**36**). Как ни странно, полагают, что в фотохимическом превращении [16] тиетдиоксидов-1,1 участвует промежуточно образующийся винилсульфен, вследствие чего в отличие от термического процесса образуются α,β-ненасыщенный кетон и циклогексадиен (**38**) (схема 6).

19.2.2.2. Тиеты

Эти соединения обычно получают [17] восстановлением $LiAlH_4$ сульфонильной группы в тиетандиоксидах до сульфидной и последующим элиминированием по Гофману или Коупу. Бензо[*b*]тиет получен с выходом 45 % термолизом бензо[*b*]тиофендиоксида-1,1 [18].

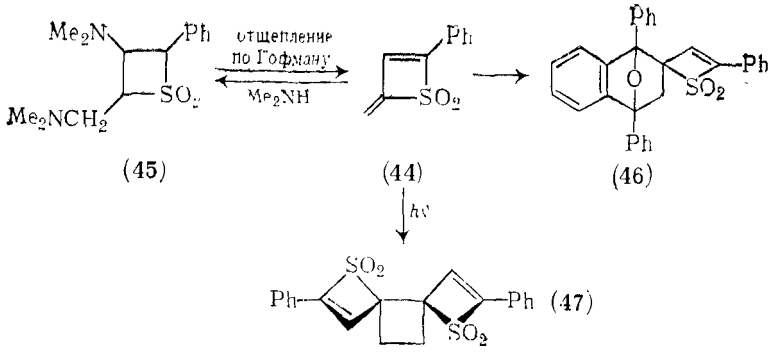
Как и в случае циклопентадиена, тиет должен был бы образовывать стабильный моноанион, имеющий 6 π-электронов. Однако образованию этого аниона препятствует вероятное равновесие тиета и его валентного таутомера — ентиона (**39**), так как даже слабо нуклеофильные основания вызывают расщепление цикла [17]. Атака *н*-бутиллития идет по атому серы и приводит к сульфидам типа (**40**), в то время как реакции с тритильным анионом и 2,4-динитрофенилгидразином направляются по атому углерода с образованием тиолов (**41**) и гидразонов (**42**), соответственно; при этом обычно получают смеси изомеров положения двойной связи [12].

Бензотиеты при термической димеризации превращаются в продукты типа (**43**) [18, 19], однако было бы опрометчиво считать, что при этом интермедиатом является ентион типа (**39**).



19.2.2.3. 2-Метилентиетдиоксиды-1,1 [20]

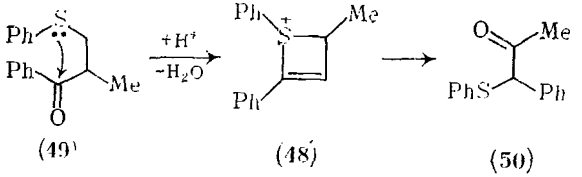
Эти уникальные производные тиета, например (**44**), получают присоединением сульфенов к β-(диметиламинометил)енамину; первоначально образующееся соединение (**45**) далее подвергают двойному элиминированию по Гофману. Соединение (**44**) быстро полимеризуется. Обе двойные связи в нем сильно активированы к присоединению по Михаэлю и при взаимодействии с двумя молекулами амина регенерируется его предшественник (**45**). Особенно активна *экзо*-двойная связь, которую можно подвергнуть селективному гидрированию. 2,5-Дифенилизобензофуран дает с (**44**) спироаддукт (**46**), а при фотолизе региоспецифично образуется необычный димер (**47**) (схема 7).



(7)

19.2.2.4. Соли тиетия

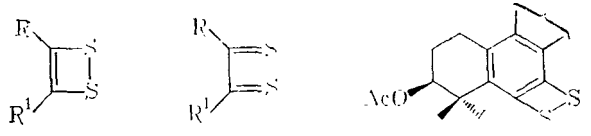
По стабильности эти соли сравнимы с тиетдиоксидами-1,1. Катион (**48**) получен как стабильный твердый интермедиат при перегруппировке соединения (**49**) в (**50**) (*схема 8*) [21].



(8)

19.2.2.5. Дитиеты

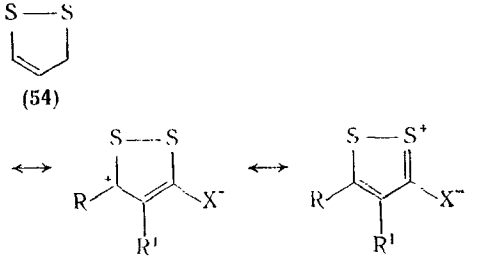
Фотохимическое отщепление монооксида углерода из 1,3-дитиолонов-2 приводит к соединению (**51**), которое находится в равновесии со своим валентным таутомером — 1,2-дитионом (**52**) [22]. Истинный дитиет (**53**), являющийся частью жесткой стероидной структуры, получен из конденсированного дитиана при фотохимическом отщеплении молекулы этилена [23].



19.2.3. 1,2-ДИТИОЛЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

19.2.3.1. 1,2-Дитиолы [24]

Родоначальное соединение (**54**) неизвестно. Все его простые производные дестабилизированы вследствие напряженности слабой связи S—S и неароматической электронной структуры, напоминающей циклогептатриеновую (см. разд. 19.2.3.6). Однако известно огромное число стабильных 1,2-дитиолонов-3 (**55**) и, особенно, -тионов-3 (**56**) *. Эти соединения и их производные (**57**) и (**58**) имеют планарную структуру, они мезомерны с ароматическими дипольными формами, имеющими систему из 6 π-электронов, (**59**) — (**61**). Последние вносят, вероятно, значительный вклад в энергию основного состояния рассматриваемых систем; тионы (**56**) имеют необычно длинную связь C=S и высокий дипольный момент [24].



19.2.3.2. Методы получения 1,2-дитиолонов-3 и -тионов-3

Наиболее часто синтез этих соединений осуществляют нагреванием различных соединений, имеющих трехуглеродные фрагменты,

Таблица 19.2.2. Синтез 1,2-дитиолтионов-3 (**56**)

Исходное соединение	Реагенты	Продукт реакции		Выходы, %	Литература
		R	R^1		
$RCHMe_2$	S_8, основание	Ar	H	40—80 [а]	[21а]
$RCH_2(R^1)C{=}CH_2$	S_8,	SH, SMe	Ar	25—60 [а]	[24б]
$RCOCH(R^1)Me$	S_8, P_4S_{10}	Ar	Ar, Alk	20—35	[21, p. 369]
$RCH{=}C(R^1)CO_2Et$ [б]	S	Ar	Ацил	40—65	[24в]
β-Кетоэфиры	P_4S_{10}/S	Alk, Ar	Cl, CN, CO_2Et	40—50	[24г]
$RCOCH_2R^1$	CS_2, основание P_4S_{10}	NH_2	$CONH_2$	50—90	[24, p. 384; 24д]

[а] Выход в расчете на серу; использован избыток углеводорода; [б] Продуктом реакции является 1,2-дитиолон-3 (**55**)

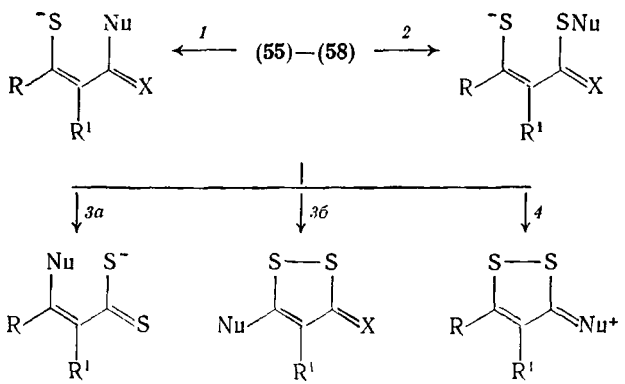
* Для этих соединений нежелательно использование тривиальных названий, так как они могут вызвать недоразумения; например, соединения (**55**) называют дисульфидами Баумана — Фромма, а соединения (**56**) — тритионами.

с серой или сульфидом фосфора P_4S_{10} («сульфурирование»); выходы при этом нередко высоки (табл. 19.2.2). Предложен также метод, основанный на использовании 1,1-дитиолов, получаемых из сероуглерода и енолят-анионов.

19.2.3.3. Химические свойства 1,2-дитиолонов-3 и -тионов-3

При взаимодействии с ацетатом ртути(II) тионы превращаются в кетоны; обратное превращение осуществляется при действии сульфида фосфора [25].

Сложная химия этих соединений, функционирующих в качестве электрофилов, определяется, с одной стороны, жестким или мягким характером как нуклеофила, так и положения дитиольного цикла, подвергающегося атаке, а с другой — термодинамической стабильностью продуктов реакций. В соединении (**56**) жесткость электронодефицитных положений уменьшается в ряду: $3 > 5 > 2 > 1$. Вследствие этого возможны: 1) атака жесткого нуклеофила по жесткому атому углерода в положении 3 с расщеплением цикла и последующей потерей атома серы; 2) атака мягкого нуклеофила по мягкому атому серы в положении 2 с раскрытием кольца; 3) атака мягкого (обычно) нуклеофила по атому углерода в положении 5, что может привести к раскрытию цикла (*а*) или замещению (*б*), если при C-5 имеется уходящая группа; 4) атака мягкого нуклеофила по жесткому углеродному атому в положении 3 с образованием стабильных продуктов (см. схему 9 и табл. 19.2.3).



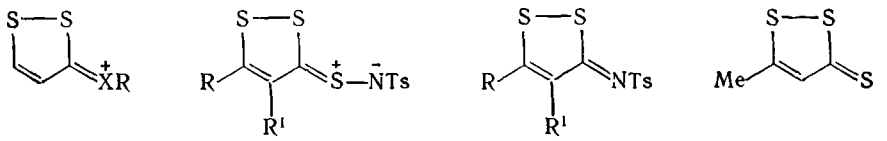
(9)

Нуклеофильность *экзо*-атома X в соединениях (**56**) и (**57**) обусловлена образованием формально ароматического катиона дитиолия (**62**) при действии таких электрофилов, как протон [24], иодметан (см. разд. 19.2.3.4), карбены и нитрены. Образующийся в последнем случае продукт (**63**) при термическом разложении,

Таблица 19.2.3. Реакции производных 1,2-дитиола (**55**)—(**58**) *как электрофилов*

Тип реакции	Заместители в исходном соединении			Реагенты	Продукт реакции	Литература
	R	R¹	X			
1	Ar	Cl	O	MeO^-, MeI	$Ar(MeS)C{=}CClCO_2Me$	[25а]
1	Et_2N	Cl	O	MeO^-, H^+	Тетразамещенный 1,2-дитиин	[25б]
2	Et_2N	Ar	O	PhMgBr	$Et_2N(HS)C{=}CArCOSPh$	[25в]
2	Ar	H	NAr	RMgX	$ArCSCH{=}C(SR)Ar$	[25г]
2	Cl	Ph	O	RMgX	Дизамещенный 1,3-дитиетан	[25д]
2	Cl	Cl	O	RMgX	Тризамещенный 1,3-дитиол	[25е]
3	Cl	Cl, Alk, Ar	O, S, NR	RS^-, R_2NH	(**55**, **56** или **58**; R=RS, R_2N)	[25е]
3	Ph	H	S	Аценафтенон	2*H*-Тиинтион-2, конденсированный с аценафтиленом	[25ж]
4	Ar	Ar	S	$Y\bar{C}HZ$	[**57**; X=C(YZ), R=R¹=Ar]	[25]
4	Ar	H	S	NH_2OH	(**58**; X=NOH, R=Ar)	[25з]

протекающем с экструзией атома серы из промежуточно образующегося тиазиридина, превращается в имин (**64**) [26].



(**62**) (**63**) (**64**) (**65**)

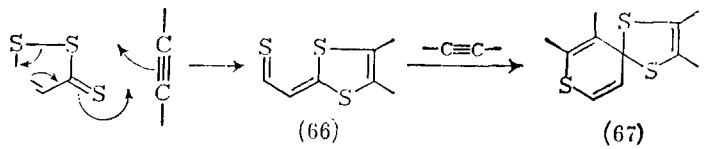
Реакции замещения в цикле при действии электрофилов, например хлора, вероятно представляют собой процессы присоединения — отщепления или идут через дитиолиевые интермедиаты [27].

Как и предполагали, метильная группа в положении 5 тиона (**65**) имеет кислый характер; соответствующий анион конденсируется с бензальдегидом, образуя стирильное производное [25], с сероуглеродом образует предшественник тритиапентален, а с диэтилацеталем диметилформамида — 5-диметиламиновинильное производное [28].

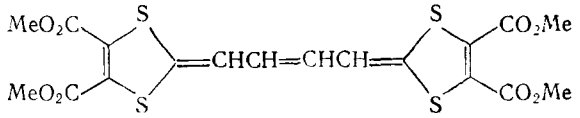
1,2-Дитиолтионы-3 могут выступать в роли 1,3-диполей, что видно из рассмотрения граничной структуры (**61**). Реакция 1,2-дитиолтионов-3 с ацетиленовыми диполярофилами [29] имеет общий характер и приводит к 1,3-дитиолилиденовым производным типа (**66**). Иминопроизводные (**58**) превращаются в ходе этой реакции в тиазолы [29]. α,β-Ненасыщенный тионовый фрагмент в (**66**) является активной диеновой системой и с избытком диполярофила вступает в реакцию Дильса — Альдера [30]; при этом образуется спироаддукт состава 2 : 1 типа (**67**) (схема 10).

В качестве диполярофилов обычно используют электронодефицитные ацетилены [31, 31а], кетен и фенилацетилен, который претер-

певает аномальное превращение и дает в отсутствие кислотного катализатора тритиапентален [32]. Продукты типа (66) при наличии в них тиоальдегидной группы вступают в термическую реакцию сочетания, сопровождающуюся экструзией серы и образованием ненасыщенных соединений (68) [31].



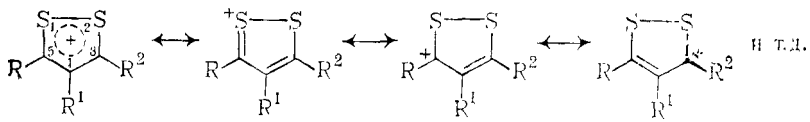
(66) (67) (10)



(68)

19.2.3.4. Катионы 1,2-дитиолия

Эта ароматическая система (69) с шестью π-электронами родственна 1,2-дитиолу так же, как тропилиевый катион родственен циклогептатриену; она планарна и симметрична относительно оси, проходящей через углеродный атом в положении 4 и середину связи S—S, что следует из рассмотрения структуры (69) [33]. Однако, как видно из канонических форм (71) и (72), а также из результатов расчетов по методу молекулярных орбиталей, атомы углерода в положениях 3 и 5 более электронодефицитны, чем в положении 4 [34]. Для таких катионов обычно используют названия «дитиолилиевые» и «дитиолиевые»; хотя первое из них является более строгим, второе благозвучнее и применяется более широко.



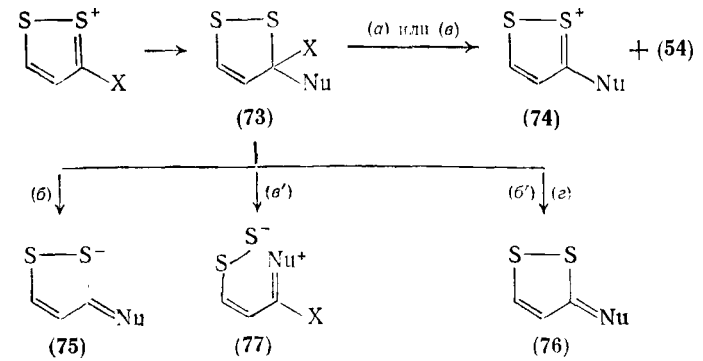
(69) (70) (71) (72) и т.д.

19.2.3.5. Синтез катионов 1,2-дитиолия

Для синтеза этих катионов могут быть использованы превращения 1,2-дитиолов. Например, окислением тионов (57) пероксикислотой можно получить катионы со свободным положением 3 [35], производные (56)—(58) могут быть подвергнуты X-алкилированию [33, 34]. Из методов, использующих ациклические предшественники, следует отметить уникальное образование с высоким выходом 3,4,5-трихлор-1,2-дитиолийхлорида из перхлорпропана и серы [36]. Общими методами являются циклизация 1,3-дикарбонильных соединений действием H_2S_2 или диацетилдисульфида и окисление иодом 1,3-дитионов, которые часто генерируют без выделения из 1,3-дикетонов и H_2S и кислоты [37].

19.2.3.6. Химические свойства катионов 1,2-дитиолия

Как можно было ожидать по высокой чувствительности к действию водных оснований, катион 1,2-дитиолия ведет себя как сильный электрофил. Нуклеофильная атака приводит к 3-замещенным 1,2-дитиолам (73), которые в некоторых случаях могут быть выделены [34]; их называют лейкосоединениями. Возможные превращения обычно нестабильных интермедиатов (73) могут быть различными (схема 11, см. также табл. 19.2.4). (*а*) При X = H, если нуклеофил не имеет подвижного протона у нуклеофильного центра, происходит окисление лейкосоединения воздухом или, чаще, путем отрыва гидрид-иона от непрореагировавшего катиона, в результате образуется более стабильный замещенный катион (74); одновременно образующийся дитиол (54) разлагается с образованием продуктов неизвестной структуры, так что выход не превышает 50 %. (*б*) Если X = H и нуклеофил имеет подвижный протон, возможно раскрытие цикла. Образовавшийся интермедиат (75) может циклизоваться, если в нем сохранился нуклеофильный центр (например, продуктами реакции катионов 1,2-дитиолия с аммиаком являются изотиазолы [38]); возможно также образование ациклических продуктов путем выброса серы. Реже наблюдается окисление (73) в дитиолилиденовые соединения типа (76) (путь *б′*). (в) Если X — уходящая группа (Cl, OR, SR) и нуклеофил не имеет лабильного протона, происходит замещение X и образование катиона (74). Конкурирующим процессом (*в′*), который понижает выход, является расщепление кольца с образованием продукта (77). (*г*) Если X — уходящая группа и нуклеофил имеет подвижный протон, идет отщепление HX и образование дитиолилиденового производного (76). Как правило, если X — уходящая группа, преобладают превращения по путям (*в*) и (*г*), однако в случае конденсированного производного (78) преимущественным направлением является раскрытие кольца (путь *б*), что объясняется уменьшением напряжения.



(73) (74) (11)

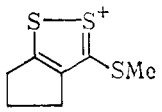
(75) (77) (76)

Катионы 1,2-дитиолия как электрофилы могут присоединять электроны, превращаясь в нуклеофильные дитиолильные радикалы

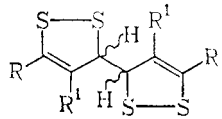
Таблица 19.2.4. Реакции катионов 1,2-дитиолия (**69**) *как электрофилов*

Тип реакции	Заместители в (69)			Реагент	Продукты реакции	Литература
	R	R^1	R^2			
а	Ar	H	H	$PhNMe_2$	(**69**; R=Ar, R^1=4-$Me_2NC_6H_4$)	[33, 34]
а	H, Cl, Alk	H, Cl, Alk	H, Cl, Alk	MeO^-	3,3,4,5-Тетразамещенные 1,2-дитиолы	[33, 34]
б	Alk	H	Alk	NH_3	Изотиазолы	[38, 38а]
б	SMe	Ar	H	RNH_2	Изотиазолтионы-5	[38б]
б	H	Ar	H	RNHNHR	Пиразолы или катионы пиразолия	[38в]
б	SMe	Ar	H	Ar^1NH_2	$ArNH^+$=CHCH=NAr^1	[38г]
б	Ar	H	Ar	RNH_2	Ar(RNH)C=CHCSAr	[38, 38а, д]
б	NR_2	H	Ar	$^-CH_2N_2$	3-Диалкиламино-2-нитротиофен	[38е]
б'	H	Ar	Ar	YCHZ	(**57**)	[33, 34]
в	Cl	H, Cl, Ph	H, Cl, Ph	AcSH или R_2NH	(**69**; R=AcS или R_2N)	[38ж]
г	Cl	Cl	Cl	H_2O	(**59**; R=R^1=Cl)	[36]
г	Ar	H, Alk, Ph	SMe	YCHZ или RNH_2	(**57**) или (**58**)	[33,34, 38г]

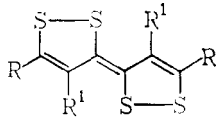
[39]. Рекомбинация этих радикалов приводит к бисдитиолам (**79**), причем радикалы, образующиеся из 3-хлорзамещенного катиона, дают при сочетании *цис-* и *транс*-изомеры тетратиафульвалена (**80**).



(78)

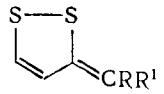


(79)

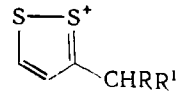


(80)

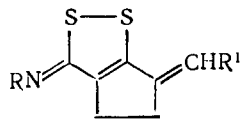
С электрофильной активностью положения 3 согласуется высокая кислотность метильной или метиленовой группы в этом положении [34]. Дитиафульвен (**81**), образующийся в результате отрыва протона от (**82**), проявляет нуклеофильные свойства, как и кетоны (**55**) или тионы (**56**). Основность и нуклеофильность дитиафульвенов очень велики, если R и R^1 — алкилы и подобные заместители, причем движущей силой реакции с электрофилом является возможность ароматизации; когда же R и R^1 — группы с —*М*-эффектом, основность и нуклеофильность снижаются, что препятствует реакции с электрофильной частицей несмотря на возможность последующей ароматизации. Так, продукты с ароматическими свойствами образуются в результате атаки непрореагировавшего катиона или присоединением такого электрофила, как альдегид, что приводит к типичным продуктам конденсации по Клайзену — Шмидту [33, 34]. Большое промышленное значение имеет образование разнообразных цианиновых красителей типа (**83**) из катионов (**78**)[34].



(81)

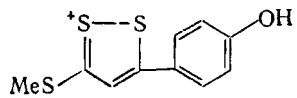


(82)

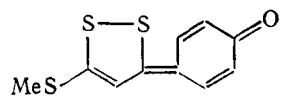


(83)

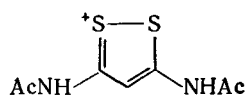
Аналогично, катионы 3-гидрокси- и 3-алкокси-1,2-дитиолия, а также их сернистые аналоги (**62**) легко регенерируют исходные 3-илиденовые производные (**55**) и (**56**) при депротонировании или дезалкилировании действием слабых оснований. Такие соли часто являются эффективными алкилирующими агентами [40]. Катион (**84**), являющийся арилированным аналогом 3-гидрокси-1,2-дитиолиевых солей, легко депротонируется [41] с образованием хиноидного соединения (**85**). Катион 3,5-диацетиламино-1,2-дитиолия (**86**) имеет очень кислые группы NH; удаление одного из протонов приводит к весьма стабильному иминоосновани ю [42].



(84)



(85)



(86)

19.2.4. 1,3-ДИТИОЛЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

19.2.4.1. 1,3-Дитиолы [43]

1,3-Дитиолы (**87**) значительно стабильнее 1,2-дитиолов, поскольку не содержат непрочной связи S—S.

В синтезах соединений (**87**) и соответствующих производных (**88**) обычно используют синтоны, содержащие группировки C—C—S, S—C—S или S—C—C—S, либо исходят из катионов 1,3-дитиолия и нуклеофилов (табл. 19.2.5).

Химические свойства 1,3-дитиолов кратко рассмотрены ниже. Более ранние литературные данные суммированы в обзоре [24, с. 546—551, 557—565].

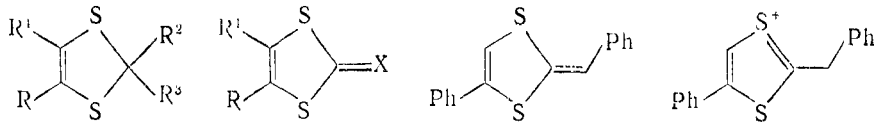
В отличие от 1,2-дитиолов простые 1,3-дитиолы, например (**89**), могут быть окислены до стабильных 1,1,3-триоксидов и 1,1,3,3,-тетраоксидов. 1,3-Дитиолтионы-2 легко подвергаются нуклеофильной атаке в положение 4 (действие гидроксиламина приводит к глиоксиму) или в положение 2 (при действии фенилгидразина получа-

Таблица 19.25. Получение 1,3-дитиолов и их производных

Синтон	Другие реагенты	Продукт реакции	R	R^1	R^2	R^3	X	Литература
C—C—S $PhC{=}CS^-$ S—C—S	PhNCS	(88)	Ph	H	—	—	PhN, S	[43]
$Me_2NCS_2^-$	$ClCH_2CHO$	(88)	H	H	—	—	S	[43а]
изо-$PrOCS_2^-$	α-Бромкетон	(88)	Alk, Ar	Alk, Ar	—	—	O	[43б]
$MeOCS_2^-$	RCS_2Me, CH_2N_2	(88)	Alk	H	—	—	S	[43в]
$Bu_3\overset{+}{P}CS_2^-$	RC≡CR, ArCHO	(88)	Alk, Ar	Alk, Ar	—	—	CHAr	[43г]
$(NaS)_2C{=}C(CN)_2$	Бензохинон	(88)	Бен	30	—	—	$C(CN)_2$	[43д]
1,3-Дитиолантион-2	$MeO_2CC{\equiv}CCO_2Me$	(88)	CO_2Me	CO_2Me	—	—	S	[43е]
$R_2C(SH)_2$ S—C—C—S	α-Бромкетон	(87)	Alk	Alk	Бензил	Бензил	—	[43ж]
$NaS(CN)C{=}C(CN)SNa$	$CXCl_2$	(88)	CN	CN	—	—	O, S	[24а, 43б]
ArCSCSAr	CH_2Na	(87)	Ar	Ar	H	H	—	[43в]
$C_6H_4(SH)_2$-1,2	ArCHO	(87)	Бен	30		Ar	H	[43б]

[a] В сс. [24], см. р. 516–551, 557–565

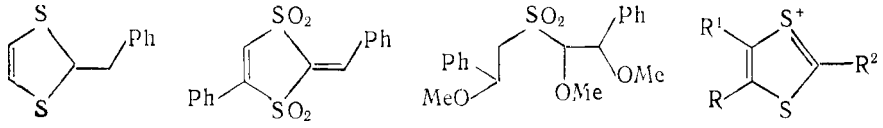
ются гидразоны) [44]. *экзо*-Атом серы легко метилируется, причем образуются катионы 1,3-дитиолия (см. разд. 19.2.4.3).



(87) (88) (90) (91)

(89) $R^2 = R^3 = CH_2Ph$

Бензилиденовое производное (**90**) обратимо протонируется с образованием катиона (**91**). Оно удивительно легко восстанавливается до 1,3-дитиола (**92**) действием цинка и уксусной кислоты. Окисление соединения (**90**) приводит к тетраоксиду (**93**), из которого путем двойного присоединения по Михаэлю с последующим расщеплением кольца под действием метоксид-иона образуется продукт (**94**) [45].



(92) (93) (94) (95)

19.2.4.2. Синтез катионов 1,3-дитиолия

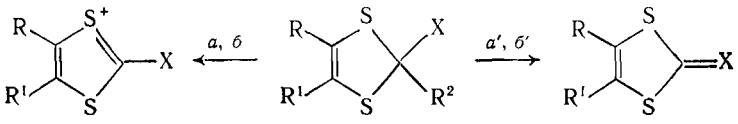
Методы, используемые для синтеза катионов 1,2-дитиолия, часто применимы и для получения катионов 1,3-дитиолия (**95**). Так, например, их можно получать окислением пероксикислотами или *S*-алкилированием 1,3-дитиолтионов-2 [35], отщеплением гидрид-иона или окислением 1,3-дитиолов [34], циклизацией дитиоэфиров RCS_2CH_2X (при $X = CO_2H$ образуются 4-гидроксипроизводные, а при $X = CN$ — 4-аминопроизводные) [46].

19.2.4.3. Химические свойства катионов 1,3-дитиолия

Хотя этот катион должен быть, в принципе, ароматической системой с шестью π-электронами, по-видимому, однако, трехцентровая 4π-система, распространяющаяся на связи S—C—S (наиболее электроположительным является положение 2), на самом деле изолирована от Δ^4-двойной связи. Физические свойства, позволяющие судить о характере связей в этом катионе, рассмотрены в обзорах [33, 34].

1,3-Дитиолиевые катионы являются еще более сильными электрофилами, чем их 1,2-аналоги. Нуклеофильная атака всегда направляется в положение 2, причем из-за отсутствия непрочной связи S—S образующиеся лейко-1,3-дитиолы (**96**) не так легко раскрывают цикл и часто могут быть выделены [47]. При наличии в положении 2 уходящей группы дальнейшие превращения лейкосоединения (**96**) могут привести либо к катиону (**97**) (путь *а*), либо к производному (**98**) (путь *а'*) (схема 12). Протон из положения 2 может быть удален окислением или гидридным переносом к непрореагировавшему катиону, что приводит к тем же самым продуктам, что и в предыдущем случае (пути *б* и *б'*). В качестве нуклеофилов используют: при генерировании соединений (**96**) — спирты [34], амины [47], азид-ион [48], борогидриды [49], циклопентадиенид-ион [34]; соединений (**97**) — амины, алкены, коричные кис-

лоты, активированные арены [34]; соединений (98) — пирролы [50] и соединения с активной метиленовой группой [34].

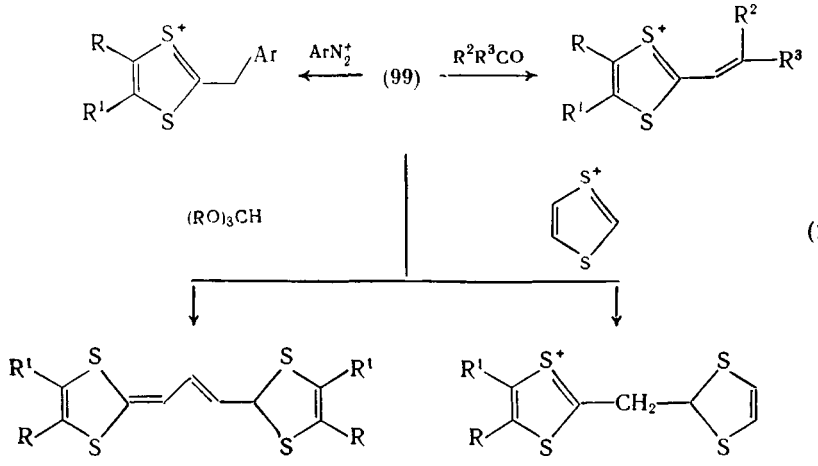


(97) (96) (98)

(99) X = CH_2

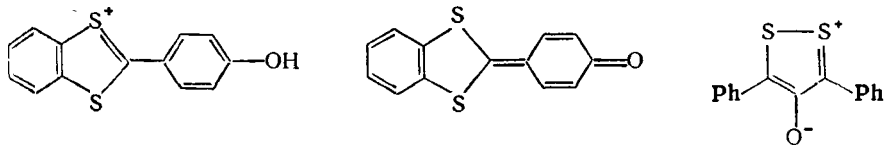
(12)

В результате такой электрофильной активности протоны при атомах углерода (или гетероатомах) в положении 2 являются кислыми; нейтральное соединение (**99**) обладает сильными нуклеофильными свойствами и легко взаимодействует с электрофилами [34, 51] (схема 13). Как и следовало ожидать, метильные группы в положении 4 не являются кислыми.

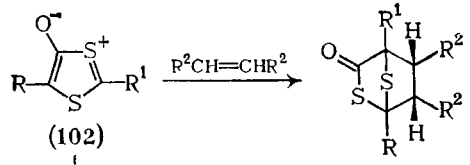


(13)

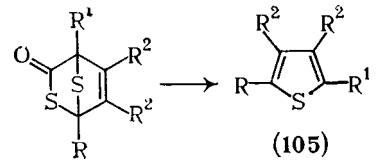
1,3-Дитиолоны-2 или -тионы-2 обратимо протонируются с образованием катионов 2-гидрокси- или 2-меркапто-1,3-дитиолия [33]. Депротонирование производного фенола (**100**) приводит к хиноидному соединению (**101**) [34]. 1,2-Дитиолтионы-3 являются 1,3-диполями типа S—C—S, а в ряду соединений 1,3-дитиолия имеется мезоионное производное (**102**), представляющее собой 1,3-диполь типа C—S—C [52]; его 1,2-изомер (**103**) не проявляет диполярной активности [54]. С типичными диполярофилами (малеиновым ангидридом и т. д.) соединение (**102**) образует *цис-эндо*-аддукты (**104**). Если в качестве диполярофилов используют ацетилены, образующиеся аддукты неустойчивы и отщепляют молекулу карбонилсульфида с образованием тиофенов (**105**) (схема 14) [53]. Фотолиз соединения (**102**; R = R^1 = Ph) приводит к толану [55], по-видимому, через тиреновый интермедиат.



(100) (101) (103)



(102) (104)



(105)

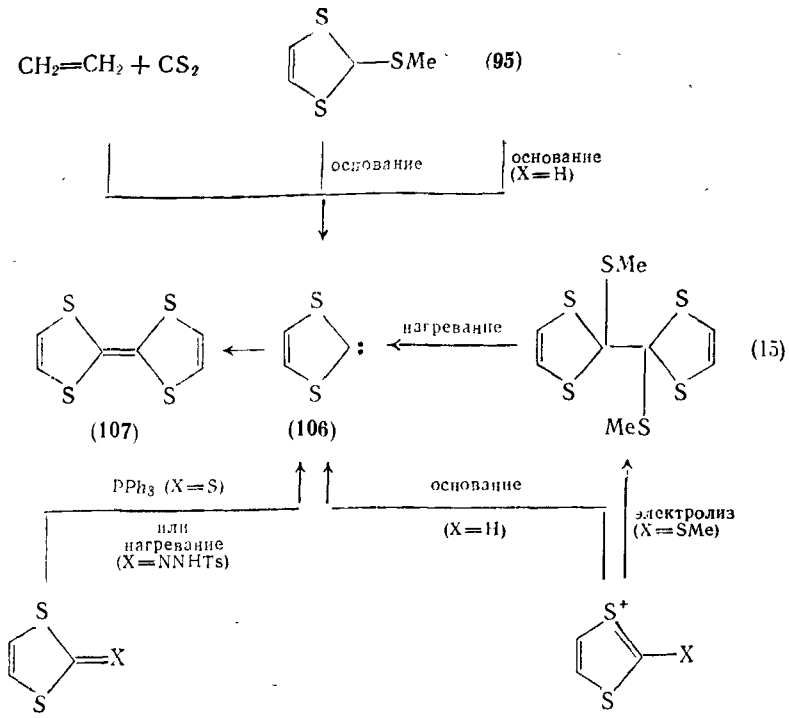
(14)

При удалении кислого протона из сильноэлектрофильного положения 2 катиона 1,3-дитиолия (**95**) образуется карбен (**106**). Ему соответствует ряд предельных структур типа илидов, чем объясняют сравнительную длительность существования этого карбена, позволяющую ему «димеризоваться» в тетратиафульвален (**107**) [56].

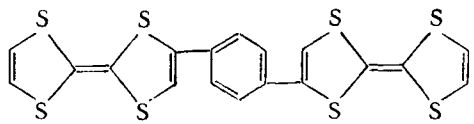
19.2.4.4. Тетратиафульвалены

Свойствам и методам синтеза этих соединений посвящен обзор [56]; в него включены также методы генерирования карбена (**106**) (см. схему 15).

Тетратиафульвален (**107**) можно рассматривать как олефин, двойная связь которого имеет очень высокую электронную плотность. Он чувствителен к воздуху и легко окисляется до катион-радикала или дикатиона. При действии бутиллития он металлируется [57], что открывает путь к синтезу многочисленных производных. Однако наиболее важным из его свойств является способность образовывать с электроподефицитными π-акцепторами, например с тетрацианохинодиметаном (ТЦХ), стабильные комплексы с переносом заряда состава 1 : 1. Такие комплексы имеют очень высокую электропроводность даже при комнатной температуре, поэтому их называют «органическими металлами». Комплекс (**107**)



с ТЦХ состава 1 : 1 имеет максимальную удельную электропроводность $1{,}47 \cdot 10^4$ $Ом^{-1} \cdot см^{-1}$ при 58 К и 652 $Ом^{-1} \cdot см^{-1}$ при 25 °С; (ср.: удельная электропроводность меди $5{,}6 \cdot 10^5$ $Ом^{-1} \cdot см^{-1}$ при 25 °С; полное отсутствие проводимости характеризуется величиной 10^{-12} $Ом^{-1} \cdot см^{-1}$). Очень высокую электропроводность имеет также комплекс 1 : 1, образованный соединением с *п*-фениленовым мостиком (**108**) и ТЦХ [59].

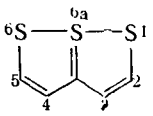


(**108**)

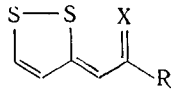
19.2.5. ТРИТИАПЕНТАЛЕНЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

19.2.5.1. Номенклатура

Уникальную структурную единицу (**109**) называют тио- или *тиатиофтеном*, а также 1,6,6aS^{IV}-тритиапенталеном; последнее название однозначно характеризует строение этого соединения, подчеркивая особый характер атома серы в положении 6a. Фиксированные структуры (**110**) и (**111**) называют (1,2-дитиолилиден-3)кетоном или -тионом, соответственно [60].



(**109**)

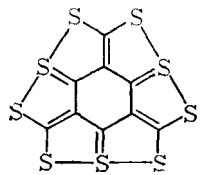


(**110**) X = O

(**111**) X = S

19.2.5.2. Методы получения

(а) Кетоны (**110**) превращаются в тритиапенталены при действии сульфида фосфора (см. обзор [60]). (б) Прямые синтезы (**109**) осуществляются модификацией 1,2-дитиолов или же построением всей циклической системы. Примером синтеза первого типа является реакция катиона дитиолия (**69**; R = Me) с эфирами дитиокислот или тиоформамидами [61]; 2-моно- и 2,5-ди(алкилтио)тритиапенталены получают из (**69**; R = SMe) и эфиров дитиокислот и из тритиона (**56**, R = Me) и CS_2, соответственно [62]. В синтезах последнего типа в качестве исходных соединений используют 1,3,5-трионы [63], 4*H*-тиинтионы-4 и сульфид-ион [64] или кетоны и CS_2 [65]. Планарное соединение (**112**) C_9S_9, являющееся, как можно полагать, предшественником класса «сульфоуглеродов», получают осернением *сим*-три(диметиламинометил)трихлорбензола в ДМФ [66].

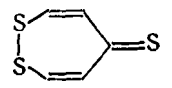


(**112**)

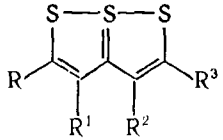
19.2.5.3. Физические свойства; характер связи

Ранее тритиапенталены рассматривали как 1,2-дитиенинтионы-5 (**113**) и как тионы (**111**) [60]; в настоящее время принято, что им лучше всего соответствует плоская симметричная структура (**109**) с коллинеарными атомами серы и формально тетраковалентным атомом серы в положении 6a. Это объясняет химическую и магнитную эквивалентность положений 2 и 5, а также 3 и 4 [67]. Объяснения, предусматривающие быстрое превращение тионных таутомеров (**111**), противоречат данным рентгеноструктурного анализа; например, длина связи S—S (236 пм) значительно меньше, чем сумма ковалентных радиусов (~340 пм), допускающая существование истинной связи S—S [68]. В случае несимметричных соединений, например (**114**), два расстояния S—S не одинаковы, как и в случае стерически затрудненного 3,4-дифенилзамещенного (**115**),

хотя тетрафенилзамещенное соединение (**116**) симметрично. 2,5-Дифенилзамещенное (**117**) симметрично в растворе, но не в твердом состоянии [69].



(**113**)



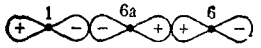
(**114**) $R = R^2 = Ph$, $R^1 = R^3 = H$

(**115**) $R^1 = R^2 = Ph$, $R = R^3 = H$

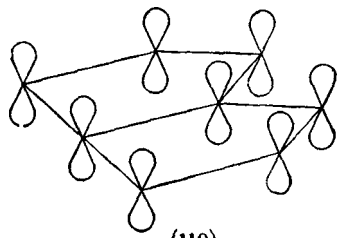
(**116**) $R = R^1 = R^2 = R^3 = Ph$

(**117**) $R = R^3 = Ph$, $R^1 = R^2 = H$

Вопрос о характере связей в тритиапенталенах служит предметом споров, причем расчеты методом МО лишь подлили масла в огонь. В рамках метода валентных связей σ-связь S—S делокализована. Глейтер и Хофман [70] выдвинули представление о трехцентровой линейной связи (**118**) (ср. I_3^-), в которой на трех орбиталях находятся четыре электрона, что приводит к частичным σ-связям, более слабым, чем дисульфидная связь. Участие *d*-орбиталей серы благоприятствует симметричной структуре, хотя p_π—p_π-перекрывание, вероятно, мало. Альтернативный подход [71] рассматривает природу атома серы в положении 6а, используя три гибридные занятые p^2d-орбитали, которые образуют σ-остов. Ортогональная занятая p_z-орбиталь перекрывается с остальными p_z-орбиталями, образуя бициклическую ароматическую систему (**119**) с десятью π-электронами (по одному электрону от каждого атома углерода и по два от атомов серы в положениях 1 и 6). Длины связей и их прочность, вычисленные с помощью этой модели, хорошо согласуются с экспериментальными данными.



(**118**)



(**119**)

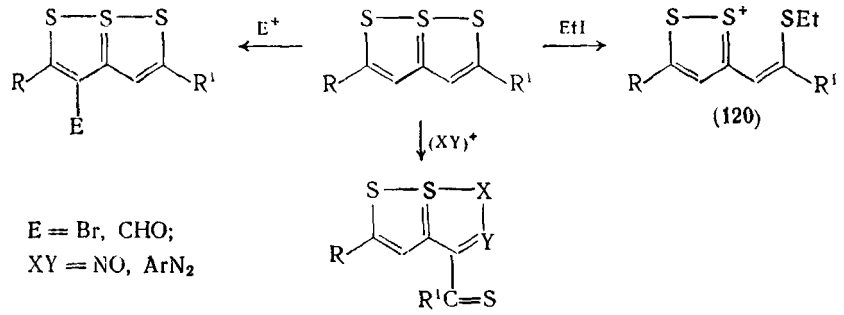
Согласно расчетным данным [72], менее электроотрицательный из атомов серы в положениях 1 и 6 должен образовывать более прочную, т. е. более короткую связь с атомом серы в положении 6а.

Получено множество изостеров тритиапенталенов. Не все из них имеют линейную трехцентровую связь; например, в 1,3-дитиоле (**66**) такая связь отсутствует. Решающую роль играют, по-видимому, орбитальные энергии атомов, входящих в связь.

19.2.5.4. Химические свойства

Химические свойства этих соединений изучены меньше, чем их физические свойства.

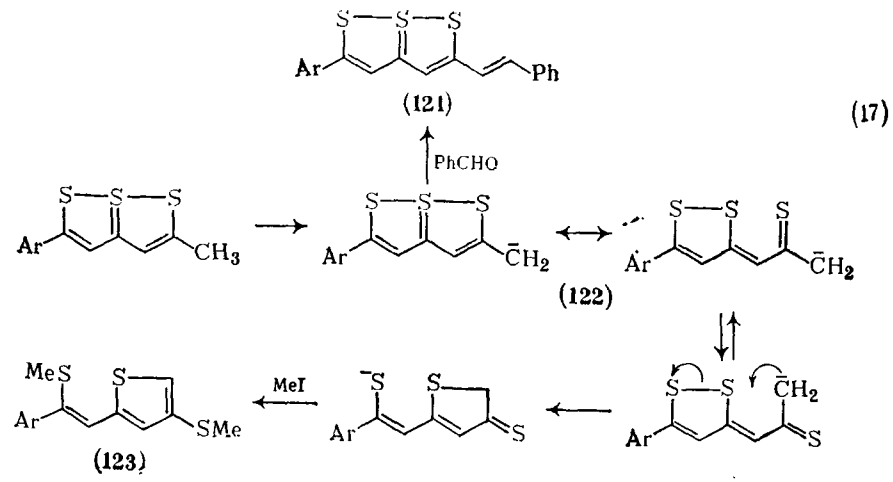
Электрофильное бромирование и формилирование направляются в положения 3 и 4 [73], что согласуется с предсказаниями на основе расчетов распределения электронной плотности [74]. При нитровании, нитрозировании или взаимодействии с катионом диазония тритиапенталены перегруппировываются с образованием их 1,2-оксаза- или 1,2-диазаизостеров, соответственно (схема 16) [73]. Алкилирующие агенты атакуют атом серы в положении 1 с образованием 1,2-дитиолиевых производных (**120**) [75].



(16)

Нуклеофильная атака гидразина и иона HS^- направляется в положение 2, причем образуются соответственно гидразон кетона (**110**) и 4*H*-тиинтион-4 [76]. Уходящие группы, например SMe, в положении 2 легко замещаются [60].

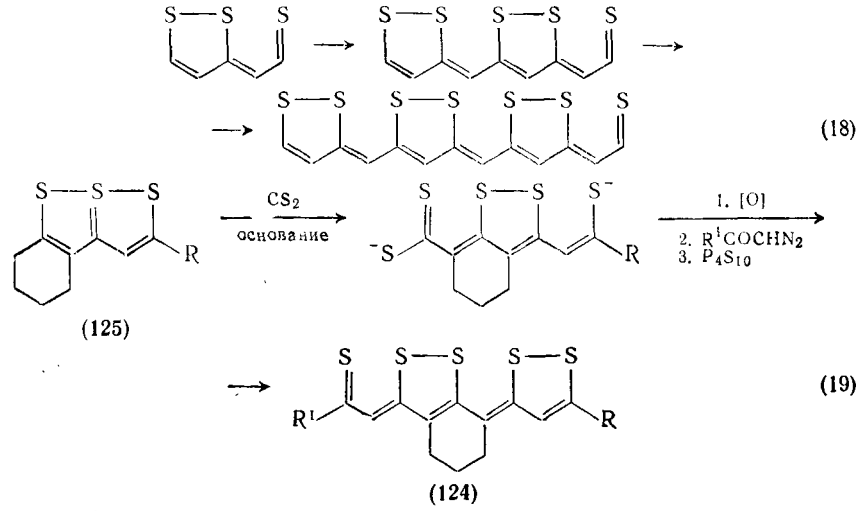
Метильная или метиленовая группы в положении 2 тритиапенталенов проявляют кислые свойства [60] и дают стирильные производные, например (**121**), при взаимодействии с бензальдегидом и основанием. Если анион (**122**) способен к вращению вокруг оси C-2—C-3, то происходит перегруппировка, включающая внутримолекулярную атаку мягкого карбаниона по атому серы и приводящая после алкилирования к производному тиофена (**123**) [73] (схема 17).



(17)

19.2.5.5. Полициклические системы [77]

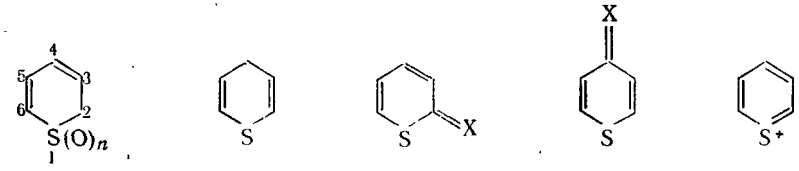
Эти системы могут быть формально выведены из тритиапенталенов [60] (схема 18) последовательным введением 1,2-дитиолилиден-3-метильной группы в положение 2 (изображен лишь один из множества возможных мезомеров). Соединение (**124**) получено [78] из тритианенталена (**125**), в котором перегруппировка промежуточного аниона невозможна из-за наличия конденсированного цикла (схема 19). Рентгеноструктурный анализ соединения (**124**; R = = R^1 = *трет*-Bu) показывает, что оно симметрично и имеет пять колинеарных атомов серы, входящих в пятицентровую связь.



19.2.6. ТИИНЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

19.2.6.1. Номенклатура

Предпочтительными, систематическими названиями соединений (**126**) и (**128**) являются 2*H*-тиин и 4*H*-тиин соответственно, а не обычно используемые «тиопиран» или «тиапиран». Названия соединений (**126**)—(**133**), используемые в данном разделе, приведены ниже.

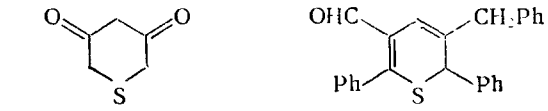


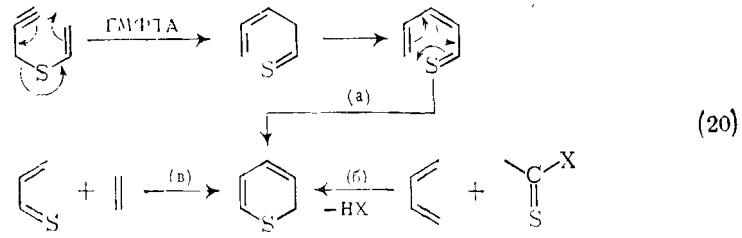
Соединение	Название	Соединение	Название
(**126**)	2*H*-Тиин	(**130**)	2*H*-Тиитион-2
(**127**)	2*H*-Тиндиоксид-1,1	(**131**)	4*H*-Тиинон-4
(**128**)	4*H*-Тиин	(**132**)	4*H*-Тиинтион-4
(**129**)	2*H*-Тиинон-2	(**133**)	Тиинилий-катион

19.2.6.2. Методы получения

Химия соединений (**126**)—(**133**) так тесно переплетается, что часто, например, «реакция» какой-нибудь соли тиинилия оказывается «синтезом» тиина. Поэтому прежде всего будут рассмотрены независимые синтезы всех этих типов соединений.

(1) 2*H*-Тиины получают циклизацией пентадиеналей-2,4 под действием H_2S [79], превращением диона (**134**) [80] или взаимодействием бензальдегида с раствором сульфида натрия в этаноле, приводящим к соединению (**135**) [81]. На схеме (20) показаны некоторые общие методы синтеза [82], например метод (*а*), в котором ряд сигматропных сдвигов завершается перегруппировкой Кляйзена [83].





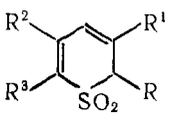
(2) 4*H*-Тиины легко получаются циклизацией 1,5-дикетонов под действием H_2S и HCl в метаноле или действием сульфида фосфора (табл. 19.2.6).

(3) Тиндиоксиды-1,1 могут быть получены прямым окислением только полизамещенных тиинов [84]. Использование соответствующих тетрагидротиинов приводит к 2*H*-тиндиоксиду-1,1 (**127**) и его 3-фенилзамещенному [84]. Катализируемая основанием циклизация диалкиламиновинил(аллил)сульфонов дает смесь изомеров

Таблица 19.2.6. Синтез 4H-тиинов и катионов тиинилия

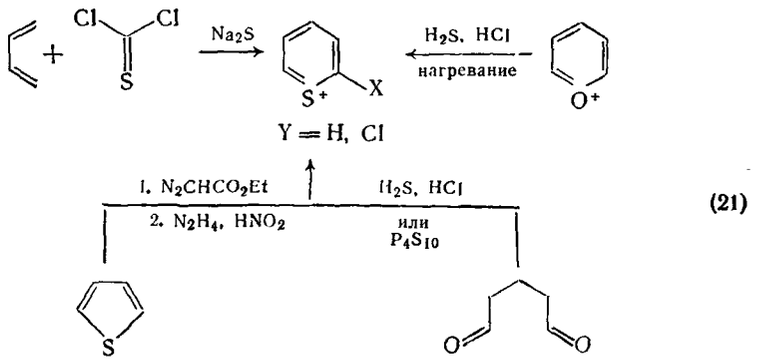
Заместители в продуктах реакции в положениях					4H-Тиины		Катионы тиинилия	
2	3	4	5	6	выход, %	литература	выход, %	литература
H	H	H	H	H	20	[83а]	20	[83е]
Ph	Me	Ph	H	Ph	95	[83б]	64	[83ж]
H	H	Me	H	H	Низкий	[80]	—	[80]
Ph	H	Ph	H	Ph	75	[83в]	70—90	[83в, 106]
—$(CH_2)_4$—		H	—$(CH_2)_4$—		65	[83г]	40	[83з]
—$(CH_2)_3$—		H	—$(CH_2)_3$—		89	[83д]	58	[83д]
Cl	Ph	H	H	Ph	—	—	85	[83и]

(**136**) и (**137**) [85]. Взаимодействие ди(пропин-2-ил)сульфона с морфолином дает смесь сульфонов (**138**) и (**139**) состава 5 : 1 [86].



(**136**) R = R^1 = R^3 = Alk, R^2 = H
(**137**) R = R^2 = R^3 = Alk, R^1 = H
(**138**) R = R^3 = H, R^1 = C_4H_8ON, R^2 = Me
(**139**) R = R^3 = H, R^1 = Me, R^2 = C_4H_8ON

(4) Если описанная выше (п. 2) циклизация 1,5-дикетонов проводится в уксусной кислоте, то в результате диспропорционирования 4*H*-тиинов (см. разд. 19.2.6.4) получают катионы тиинилия. Взаимодействие тиофосгена с диеном по схеме реакции Дильса — Альдера является удобным способом получения солей 2-хлортиинилия; эти соли могут быть получены также действием сульфид-иона на соли пирилия или расширением тиофенового цикла (схема 21; см. также табл. 19.2.6).



(**21**)

(5) Одностадийные конденсации, изображенные на схеме (22), приводят к 2*H*-тиинонам-2 (**129**) или -тионам-2 (**130**) (табл. 19.2.7; см. также табл. 19.2.3). 4*H*-Тиинон-4 (**131**) и -тионы-4 (**132**) получают из подходящих тетрагидропроизводных [87], из диинилкетонов [88] или из тритиапенталенов (см. разд. 19.2.5.4). 2,6-Димеркапто-4*H*-тиинон-4 легко получаются с высокими выходами из кетонов и сероуглерода [89].

Взаимные превращения кетонов и тионов рассмотрены в разд. 19.2.3.3.

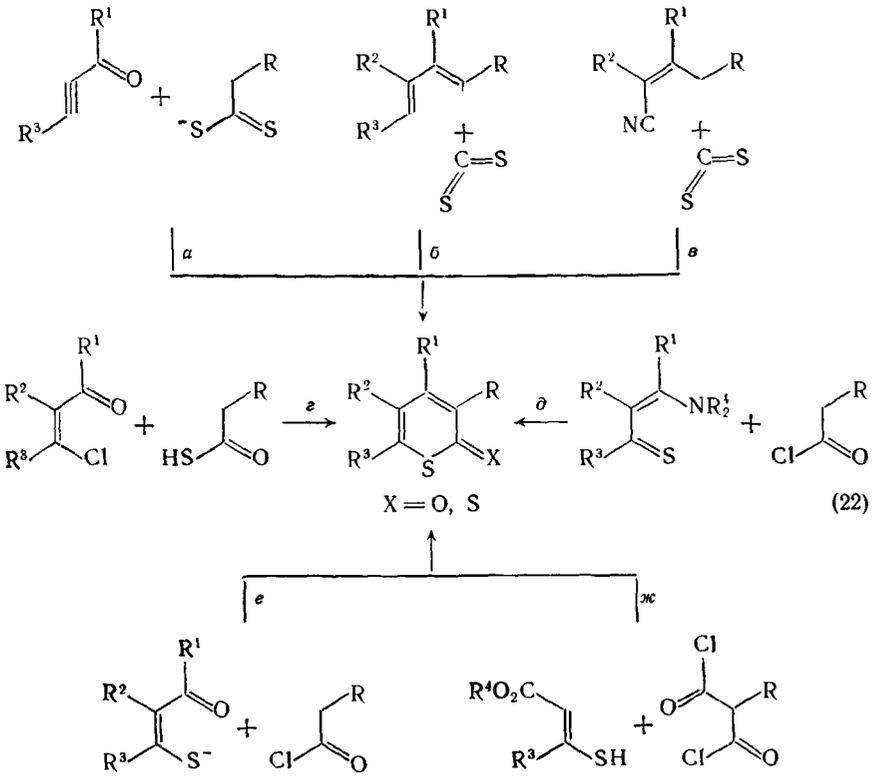


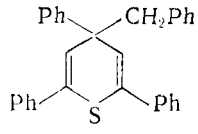
Таблица 19.2.7. Синтез 2H-тиинонов-2 и 2H-тиинтионов-2 *

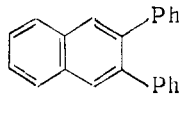
Метод	Заместители в продукте реакции					Выход, %	Литература
	R	R^1	R^2	R^3	X		
а	COPh	H	H	Ph	S	20	[86а]
а	H	Ph	H	Ph	S	37	[86б]
б	Me	H	Me	H	S	55	[86в]
в	—$(CH_2)_4$—		CN	NH_2	S	85	[86г]
г	Ph	H	H	Me	S	—	[86д]
д	CN	Ph	H	Ph	O	33	[86д]
е	Ph	H	H	Ph	O	53	[86д]
ж	Ph	OH	CO_2Et	Ph	O	70	[118]

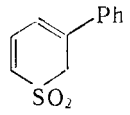
* См. схему (22).

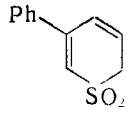
19.2.6.3. Химические свойства тиинов и тииндиоксидов-1,1 [84]

Простые 2*H*- и 4*H*-тиины весьма неустойчивы и в отличие от стабильных полизамещенных разлагаются на воздухе при температурах выше —30 °С. 2*H*-Тиины, по-видимому, термодинамически более стабильны, чем 4*H*-тиины. Предполагают [90], что в случае 2*H*-тиинов (но не 4*H*-тиинов) возможно гомосопряжение с участием *d*-орбиталей атома серы. Оба изомерных 2,4,6-трифенилтиина дают один и тот же моноанион, который при метилировании превращается в (вероятно) менее стабильный 4*H*-тиин [91]. При действии кислот 4*H*-тиины изомеризуются в их 2*H*-изомеры, при этом может происходить миграция заместителя из положения 4 в положение 2 путем межмолекулярного переноса аниона [92]. Сходным образом при действии кислоты протекает перегруппировка 4*H*-тиина (**140**) в производное нафталина (**141**) [93]. Дихлоркарбен внедряется в слабую связь С-4—Н 4*H*-тиина [84], а также дает ожидаемое производное циклопропана.


(140)


(141)

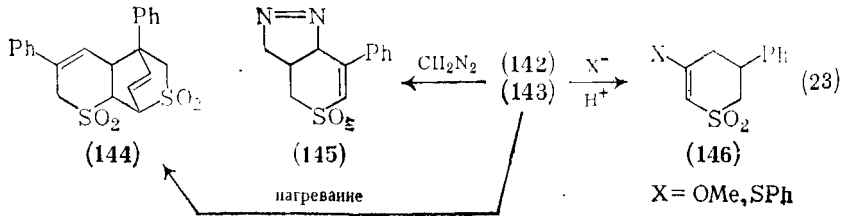

(142)


(143)

Свободнорадикальное бромирование 2,4,6-тризамещенных тиинов приводит к 3-моно- и 3,5-дибромпроизводным [94], а в случае 4*H*-тиина образуется тетрабромид [84].

4*H*-Тииндиоксид-1,1, по-видимому, неустойчив; при попытках его получения образовывался 2*H*-изомер [95]. Несимметричные 2*H*-тииндиоксиды-1,1, например (**142**) и (**143**), легко образуют равновесные смеси, так что обычно в результате синтеза получаются смеси этих соединений [80, 96].

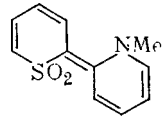
Сульфон (**142**) дает продукт димеризации по Дильсу — Альдеру (**144**) [96]. 1,3-Диполи региоселективно атакуют его $\Delta^{3,4}$-двойную связь; например, взаимодействие с диазометаном приводит к пиразолину (**145**). Мягкие нуклеофилы в результате присоединения по Михаэлю и перегруппировки дают аддукты (**146**) [95, 97] (схема 23).

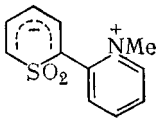


(23)

Отрыв очень кислого протона из положения 2 сульфона (**127**) приводит к аниону с тригональным С-2, который обладает типичными свойствами карбанионов [98]. В спектре ЯМР сигналы его протонов смещены в более слабое поле по сравнению с протонами сульфона (**127**), и его можно представить как гомоароматическую систему с шестью π-электронами (**147**). Производное (**148**) проявляет свойства диполярного иона, что отражает формула (**149**); оно может подвергаться протонированию или электрофильному замещению [99]. Ароматичность аниона (**147**) объясняют либо гомосульфонильным сопряжением, либо участием *d*-орбиталей серы.


(147)


(148)


(149)

19.2.6.4. Взаимные превращения тиинов и катионов тиинилия

Движущей силой взаимного превращения тиинов (**126**) и (**128**) является образование одного и того же плоского катиона тиинилия (**133**), имеющего симметричную ароматическую систему из шести π-электронов (ср. с превращением циклогептатриена в катион тропилия). Поэтому тиины легко отщепляют гидрид-ион, а элиминирование уходящей группы из положения 2 (**4**) 2(4)*H*-тиина, если он возникает в процессе реакции, происходит еще легче. Примеры таких превращений приведены в табл. 19.2.8.

Протонированные тиины ведут себя как акцепторы их собственного гидрид-иона [84], что приводит к диспропорционированию тиинов в кислой среде [100] с образованием катиона (**133**) и тетрагидротиина в соотношении 2 : 1.

Таблица 19.2.8. Генерирование тиинилий-катиона путем отрыва гидрид-иона от тиинов

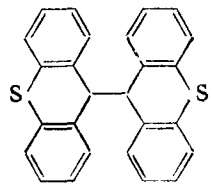
Тип тиина	Реагенты	Заместители в катионе тиинилия в положениях					Литература
		2	3	4	5	6	
4*H*	Cl_2; катион пирилия	H	H	H	H	H	[84]
2*H* (?)	$Ph_3C^+ ClO_4^-$	Me	H	H	H	H	[84]
4*H*	Br_2		Бензо	H		Бензо	[99а]
3-OH-4*H*	H_2SO_4		Бензо	H		Бензо	[126]
2*H*	SO_2Cl_2		Бензо	H	H	H	[99б]
2*H*	$Ph_3C^+ BF_4^-$	H	Бензо		H	H	[99б]
2*H* или 4*H*	$FeCl_3$	Ph	Me	H	Me	Ph	[83б]
5-OH-2*H*	$HClO_4$	Ph	H	Ph	H	H	[113]

Таблица 19.2.9. Нуклеофильное присоединение к солям тиинилия

Нуклеофил	Заместители в исходном катионе в положениях					Тип образующегося тиина	Выход, %	Литература
	2	3	4	5	6			
ArMgX	Бензо		H	Бензо		4*H*-	50—90	[126]
RMgX	Alk, Ar	Бензо		H	H	2*H*-	40—90	[126]
	Ph	H	Ph	H	Ph	2*H*- и 4*H*-(1 : 3)	72	[100а]
	Ph	Ph	H	Ph	Ph	4*H*	80	[100б]
H_2O	Ph	H	H	H	Ph	4*H*	40	[100в]
HO^-, MeO^-	H	H	H	H	H	2*H*	40	[86]
HO^-	Бензо		H	Бензо		4*H*	Высокий	[101]
	Бензо		Ph	H	H	2*H*	—	[101а]
N_3^-	Ph	Ph	H	Ph	Ph	2*H*	88	[101б]
H^-	Ph	H	Ph	H	Ph	4*H*	53	[100а]

Напротив, катионы тиинилия электрофильны и присоединяют нуклеофилы с образованием 2*H*- и 4*H*-тиинов (табл. 19.2.9; см. также разд. 19.2.6.5). Объемистые нуклеофилы атакуют менее затрудненные положения, при этом для жестких нуклеофилов положение 2 предпочтительнее положения 4. Действие мягких литийорганических реагентов приводит к тиабензолам (см. разд. 19.2.7.2).

Радикалы, генерируемые при переносе одного электрона на катионы тиинилия, дают продукты конденсации, включающие два фрагмента 4*H*-тиина, например (**150**) [101].



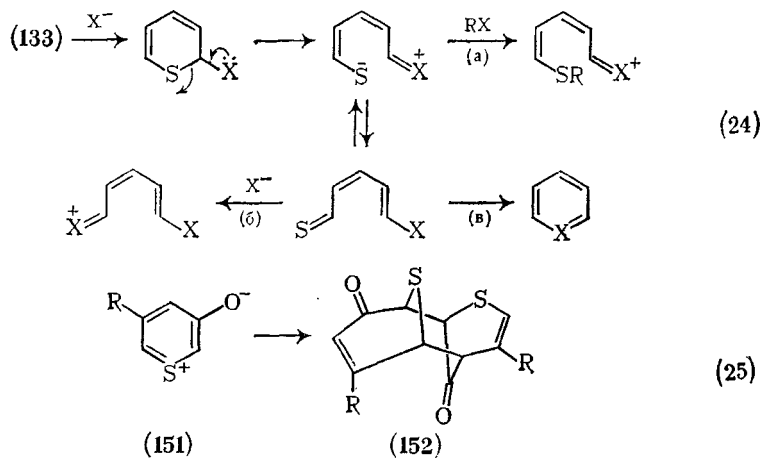
(150)

19.2.6.5. Химические свойства катионов тиинилия

Эти катионы, во-первых, проявляют свойства электрофилов и, во-вторых, активируют метильные заместители в положениях 2 и 4 [102].

Лейкотиины, получаемые нуклеофильным присоединением к катиону тиинилия, могут оказаться достаточно стабильными, чтобы их можно было выделить (см. разд. 19.2.6.4), могут окисляться или отщеплять уходящую группу с образованием илиденового производного (см. разд. 19.2.6.7) или нового катиона [103, 104] или же претерпевать раскрытие цикла. При действии на катион 4-метокситиинилия 1-фенилпиразолона-5 [105] образуются продукты раскрытия кольца по типу (*а*) (схема 24) [105], тогда как атака диметиламина на соединение (**133**) идет по типу (*б*) [104]. Примерами

протекания реакции по типу (*в*) являются образование солей пиридиния при действии первичных аминов [106] или образование бензоидных соединений, например с малононитрилом [107]. Взаимодействие с гидразинами может привести к 1,2-диазепинам [108].



(24)

(151) (152)

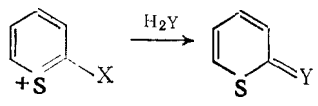
(25)

Тиинилиевый бетаин (**151**), представляющий собой 1,3-диполь, димеризуется с образованием продукта (**152**) и его *анти*-изомера [109].

Кислотность метильного заместителя в положении 4 катиона тиинилия используется в многочисленных синтезах красителей [110].

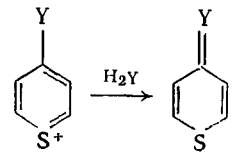
19.2.6.6. Взаимные превращения тиинилиевых и тиинилиденовых производных

При нуклеофильном присоединении катион тиинилия может превратиться в 2*H*- или 4*H*-тиинилиденовые производные [111] (схемы 26, 27). Обратное превращение осуществляется путем атаки электрофила по *экзо*-атому X в соединениях (**129**)—(**132**) [89, 112], окислением 2*H*-тиона пероксикислотой [113] или преобразованием 4*H*-тиона в условиях реакции Реформатского [114].



X = Cl, Y = O, S, NR
X = SMe, Y = NR, CR_2

(26)



X = H, Cl, Y = CR_2
X = OMe, Y = S

(27)

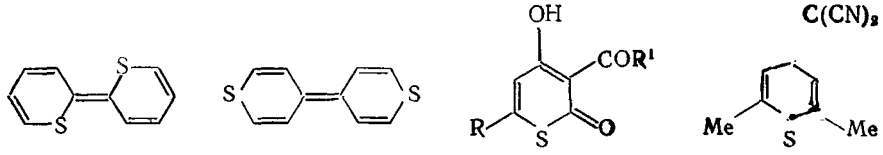
19.2.6.7. Химические свойства тиинилиденовых соединений

Основные физические свойства этих соединений описаны в [88].

Тиинoны-4 и тиинтионы-4 дают продукты конденсации с разнообразными соединениями, имеющими активные метиленовые группы [88, 115]; они образуют также оксимы, гидразоны и т. д. [87], как и в случае 4,6-дифенил-2*H*-тиинтиона-2 [112]. При взаимодействии с первичными аминами в гидроксиламине тиинoны-2 и -тионы-2 обычно превращаются в производные пиридона-2 и пиридинтиона-2; сходное раскрытие кольца наблюдалось также в ряду 4*H*-соединений [88, 112]. Эписульфиды, образующиеся из тионов-4 и диазоалканов, превращаются в илиденовые производные в результате выброса атома серы [116]. Пиролиз тионов (**130**) и (**132**) приводит к отщеплению серы с образованием соединений (**153**) и (**154**), соответственно [88].

4-Ацилокси-2*H*-тиинoны-2 при действии тетрахлорида титана перегруппировываются в *C*-ацилированные соединения (**155**) [117].

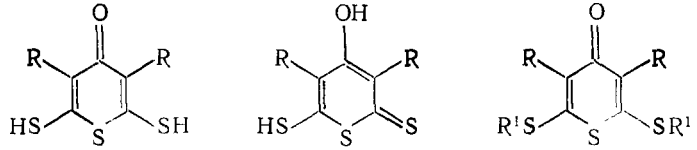
Метильные группы в положениях 2 и 6 4*H*-производного (**156**) проявляют кислый характер [110]; 4-гидрокси-6-метил-2*H*-тиинон-2 при действии бензальдегида в присутствии основания конденсируется по метильной группе с образованием стирильного производного [118]. При действии нуклеофилов на 3-хлор-4*H*-тиинoны-4 происходит замещение с освобождением хлорид-иона [87]



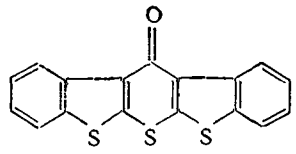
(**153**) (**154**) (**155**) (**156**)

Фотолиз 4*H*-тиинoнов-4 в присутствии ацетиленов приводит к тиепинам (см. разд. 19.2.9.2), а в отсутствие ацетиленов дает циклобутановые или каркасные димеры [119].

2,6-Димеркапто-4*H*-тиинoны-4 (**157**) справедливо рассматривают [120] как таутомеры соединений (**158**). Их алкилирование приводит к бис(алкилтио)производным (**159**) [89]. При окислении тиола (**158**; R = CO_2Me) получается макроциклический тетрамер. Пиролиз соединения (**158**; R = Ph) дает с низким выходом макроцикл; взаимодействие с *N*-бромсукцинимидом приводит к конденсированной системе, включающей тиофеновые кольца (**160**) [120].

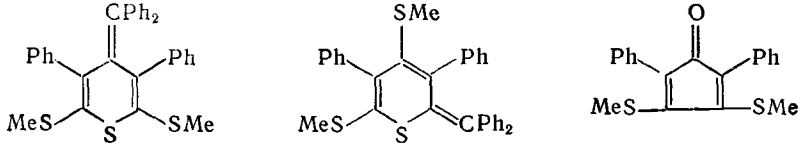


(**157**) (**158**) (**159**)



(**160**)

Соединение (**159**) окисляется до 2,6-бис(алкилсульфонил)замещенного [88], а при действии сульфида фосфора превращается в тион-4, который термически перегруппировывается с межмолекулярным переносом алкильного остатка у атома серы в 2*H*-тион-2 [89]. Сходная миграция алкила от кислорода к сере известна [121]. 4*H*-Производное (**161**) изомеризуется фотохимически [122] в 2*H*-соединение (**162**); предполагают, что этот процесс протекает через промежуточное образование эписульфида, как и фотохимическая экструзия серы [123] из соединения (**159**; R = Ph, R^1 = SMe), приводящая к циклопентадиенону (**163**).



(**161**) (**162**) (**163**)

19.2.6.8. Другие производные тиинов

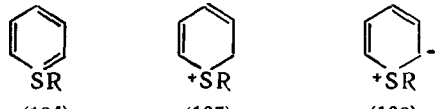
Опубликован обзор, посвященный тиохроменам и тиохромонам [124]; ссылки на литературу, относящуюся к тиокумаринам, содержатся в работе [125].

19.2.7. ТИАБЕНЗОЛЫ

Название «тиабензол» относится к нейтральной структуре (**164**). Почти все сведения о тиабензолах, особенно о «стабильных тиабензолах», опубликованные до изящной работы Мислоу 1975 г. [126], неверны и должны рассматриваться очень критически.

19.2.7.1. Методы получения

Эти труднодоступные соединения получены в виде интенсивно окрашенных растворов, стабильных только при низких температурах, депротонированием сульфониевой соли (**165**) или присоединением литийорганических реагентов по атому S солей тиинилия [126].



(**164**) (**165**) (**166**)

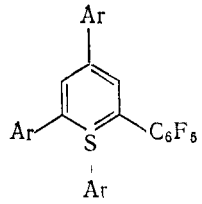
19.2.7.2. Химические свойства [126]

Тиабензолы стабилизируются при наличии в положениях 2 и 6 заместителей с $-M - I$-эффектом, а также в присутствии полярных растворителей. Сигналы протонов при более отрицательно поляризованном атоме С-2 в спектре ЯМР сдвинуты в сильное поле. Атом серы в тиабензолах имеет стабильную тетраэдрическую конфигурацию, так как тиабензолы оптически активны. Тиабензолы разлагаются в результате внутримолекулярной перегруппировки Стивенса с образованием смеси 2*H*- и 4*H*-тиинов, причем группа R, первоначально связанная с атомом серы, мигрирует в положение 2 или 4. Все это свидетельствует о том, что тиабензолы имеют не структуру **(164)** с четырехковалентной серой, а илидную структуру **(166)**.

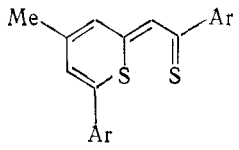
19.2.7.3. «Стабильные тиабензолы» [126]

Все тиабензолы термически нестабильны; исключением является соединение (167). «Стабильные» продукты реакций между арилтиевыми соединениями и катионами тиинилия являются аморфными олигомерами, образующимися путем отрыва протона.

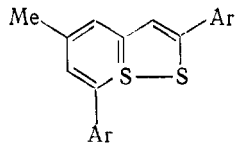
Тион **(168)** [127] может существовать в форме «стабильного тиабензола» **(169)**.



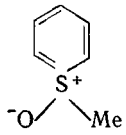
(167)



(168)



(169)



(170)

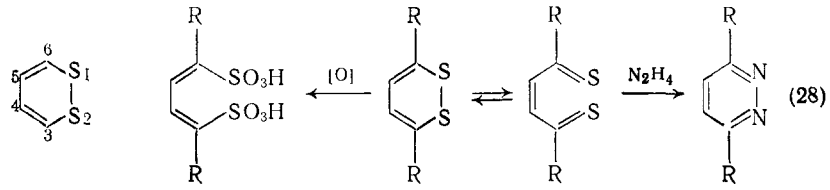
19.2.7.4. Тиабензолоксиды-1

Замещенные тиабензолоксиды-1 [**(170)**] получают из диметилсульфоксонийметилида и различных енонов или инонов [128]. Подобно тиабензолам их оксиды ведут себя как циклические илиды, но они значительно более стабильны. Карбанионоидный характер положения 2 проявляется в сдвиге сигналов протонов в положениях 2 и 6 в сильное поле и в способности протонов в этих положениях к обмену в кислой среде. *S*-Метильная группа проявляет кислые свойства и может подвергаться алкилированию [128].

19.2.8. ДИТИИНЫ

19.2.8.1. 1,2-Дитиины [129]

Общим методом синтеза 3,6-дизамещенных 1,2-дитиинов [**(171)**] является окисление *цис, цис*-бутадиендитиолятов-1,4 (получаются из продуктов присоединения 2 моль фенилметантиола к 1,3-дииинам) [130]. В химии этих номинально антиароматических молекул с восемью π-электронами роль дитионных валентных таутомеров типа **(172)**, вероятно, невелика [131]. Связь S—S в 1,2-дитиинах непрочна и расщепляется при окислении, нуклеофильной атаке (схема 28) или термической экструзии серы с образованием производных тиофена.

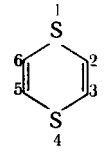


(28)

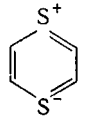
(171) **(172)**

19.2.8.2. 1,4-Дитиины

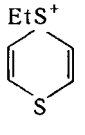
В 1,4-дитиинах **(173)** отсутствует связь S—S, и поэтому они более стабильны, чем 1,2-изомеры. Молекула 1,4-дитиина существует в легко инвертируемой конформации «книги», в которой две плоскости пересекаются по линии, соединяющей атомы серы [132]; при этом в энергию резонанса (54 кДж/моль), по-видимому, определенный вклад вносят *d*-орбитали, что отражает формула **(174)** [133].



(173)



(174)



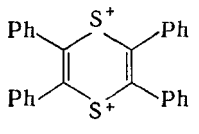
(175)

Многие синтезы [132, 133] 1,4-дитиинов приводят к симметричным продуктам, как, например, при дегидратации димеров α-меркаптокарбонильных соединений [134] или окислении динитрила меркаптомаленновой кислоты в 2,3,5,6-тетрациано-1,4-дитиин [133]. Несимметричные дитиины получают присоединением сульфид-иона к диинилсульфидам [135].

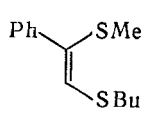
2,5-Диарил-1,4-дитиины неожиданно проявляют «ароматический» характер и подвергаются электрофильному галогенированию и нитрованию [134, 136], хотя сам 1,4-дитиин образует продукты присоединения. Электрофильная атака соли Меервейна на 1,4-дитиин [137] приводит к *S*-алкилированному катиону **(175)**, который является сильным алкилирующим агентом. 1,4-Дитиины образуют довольно лабильные 1-оксиды и очень стабильные 1,1-диоксиды и 1,1,4,4-тетраоксиды [132]. При окислении 2,3,5,6-тетрафенил-1,4-дитиина электроны, занимающие ВЗМО с очень высокой энергией, удаляются и образуется дикатион **(176)**, имеющий ароматическую систему с шестью π-электронами [138].

Нуклеофильная атака бутиллития на «мягкий» атом серы в 2,5-дифенил-1,4-дитиине приводит после метилирования к сульфиду (**177**) [132]. Уходящие группы (например, MeS) активируются соседними нитрогруппами. В случае очень электрофильного тетрацианопроизводного (**178**) расщепление цикла наблюдается уже при действии аминов или цианид-иона [133].

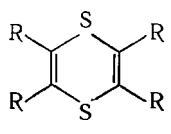
Электронодефицитные 1,4-дитиины, например тетраэфир (**179**), являются мощными диенофилами [133]. Фотолиз 2,5-дифенил-1,4-дитиина приводит к циклобутановому и каркасному димерам [139].



(**176**)

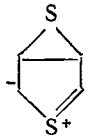


(**177**)



(**178**) R = CN

(**179**) R = CO_2Me



(**180**)

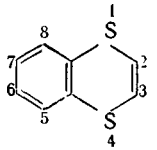
1,4-Дитиины превращаются в тиофены в результате выброса атома серы, который происходит или термически, или, легче, при окислении с промежуточным образованием моносульфоксида [132, 133]. Заместители с —*M*-эффектом способствуют термической экструзии серы и обеспечивают сохранение атома серы, более богатого электронами, т. е. соседнего с заместителем. С точки зрения механизма термическая реакция представляет собой дисротаторный $[_{\pi}4_s+_{\pi}2_s]$-процесс [140], в ходе которого диполь (**180**) претерпевает хелетропное элиминирование с образованием тиофена. Окислительное превращение возможно является бимолекулярным окислительно-восстановительным процессом [132].

19.2.8.3. Бензо[*b*]-1,4-дитиин

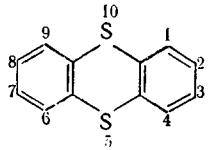
Это соединение (**181**) более «ароматично», чем 1,4-дитиин, но вступает в сходные реакции (окисление, электрофильное замещение, экструзия серы) [132].

19.2.8.4. Дибензо-1,4-дитиины (тиантрены) [132]

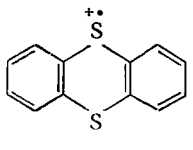
Для этих соединений (**182**) принято широко используемое тривиальное название — тиантрены. Из-за трудности однозначного синтеза структуры многих описанных в литературе тиантренов еще ждут строгого доказательства.



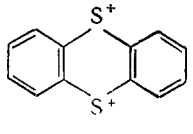
(**181**)



(**182**)



(**183**)



(**184**)

Синтезы тиантренов [132] проводят путем фотолиза бензотиадиазинов, действием олеума на тиофенол или взаимодействием аренов с S_2Cl_2 в присутствии $AlCl_3$; последний метод является удобным, хотя не всегда однозначным. Тиантрен представляет собой стабильное твердое вещество, напоминающее по структуре 1,4-дитиин.

Контролируемое окисление [132] тиантрена приводит ко всем возможным моно-, ди-, три- и тетраоксидам, кроме 5,5-диоксида, который получают восстановлением 5,5,10-триоксида. 5,10-Диоксид существует в виде двух стереоизомеров с «диэкваториальными» или «экваториально-аксиальными» связями S—O.

Тиантрен образует с кислотами (например, с H_2SO_4) синий парамагнитный комплекс (явление галохромии), который содержит катион-радикал (**183**), образующийся в результате отрыва одного электрона с ВЗМО, имеющей высокую энергию [141]. Этот радикал находится в равновесии с небольшим количеством тиантрена и весьма электрофильного ароматического дикатиона (**184**). Рассматриваемый комплекс легко гидролизуется с образованием эквимольной смеси тиантрена и его 5-оксида. Он взаимодействует с аренами, образуя соли 5-арилтиантрения, дает с кетонами сульфониевые соли, а с аминами — сульфилимины [142].

Электрофильная атака (например, ацилирование [143]) ароматических колец в тиантренах [132] приводит к 2- или 2,7-изомерам. Металлирование направляется в положение 1; 5,5-диоксид металлируется в положения 1 и 9. Гидрокси- или аминотиантрены ведут себя подобно фенолам и анилинам [132].

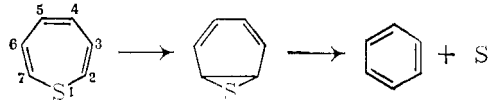
19.2.8.5. 1,3-Дитиины

Этим соединениям посвящен обзор [144].

19.2.9. ТИЕПИНЫ [145]

19.2.9.1. Общая характеристика [145]

Тиепин (**185**), изостер циклооктатетраена, является неплоским и антиароматическим. Общей реакцией для всех тиепинов является электроциклическое замыкание кольца с образованием «бензолэписульфида» (**186**), сопровождающееся выбросом серы (схема 29). Тиепины стабилизируются при уменьшении π-электронной плотности путем введения —*M*-заместителей или в результате окисления в сульфон, а также при конденсации с бензольным кольцом, причем особенно стабильны бензо[*b*]тиепины, поскольку в этом случае образование эписульфида должно приводить к разрушению бензольного цикла.

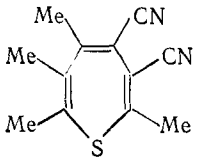


(**185**) (**186**) (29)

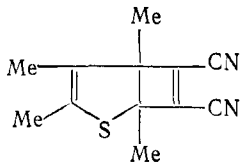
19.2.9.2 Неконденсированные тиепины

В большинстве случаев синтез этих соединений приводит к производным бензола. Однако взаимодействие тетраметилтиофена с дицианацетиленом приводит через промежуточное образование [2 + 2]-аддукта (188) к тиепину (187) [146]. Он образует стабильный сульфон, а при нагревании превращается в изомер аддукта (188). Продуктом его пиролиза является тетраметилфталодинитрил.

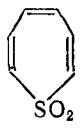
Тиепиндиоксид-1,1 (189), который получают из циклоаддукта диоксида серы и *цис*-гексатриена [147], неароматичен. Он превращается в бензол с выбросом диоксида серы из промежуточно образующегося бензолэписульфона. 2,4,5,7-Тетрафенилтиепиндиоксид-1,1 является продуктом фотолиза 2,6-дифенил-4*H*-тиинона-4 и толана [148].



(187)



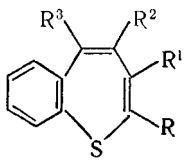
(188)



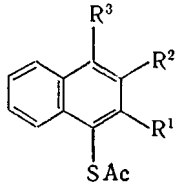
(189)

19.2.9.3. Бензо[*b*]тиепины

Бензо[*b*]тиепины (190) получают: (а) с помощью реакций расширения цикла при взаимодействии бензотиина с карбеном [145] или бензо[*b*]тиофена с ацетиленовым соединением [149]; (б) из гидрированного бензотиепина [150]. Тиепины (190) при термолизе превращаются в соответствующие нафталины; при R = H нагревание с уксусным ангидридом приводит к сохранению атома серы и образованию тиолацетата (191). Соединение (190) окисляется в стабильный сульфон, который может перегоняться без разложения.



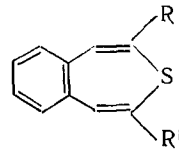
(190)



(191)

19.2.9.4. Бензо[*d*]тиепины [145]

Дикислоту (192) получают из фталевого альдегида; она легко отщепляет атом серы, однако ее диэфир стабилен. Моноэфир (193) неустойчив при температурах выше —40 °C; его получают расширением цикла в солях 2-тианафталиния [151]. Бензо[*d*]тиепиндиоксид-1,1 менее стабилен, чем его [*b*]-конденсированный изомер и превращается с выбросом диоксида серы в нафталин.

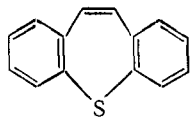


(192) R = R¹ = CO_2H

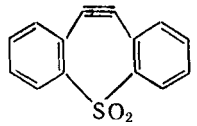
(193) R = H, R¹ = CO_2Et

19.2.9.5. Дибензо[*b*,*f*]тиепины

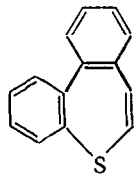
Дибензо[*b*,*f*]тиепины (194) получают расширением цикла дибензотиина по карбений-ионному механизму или из дигидропроизводных. Они представляют собой очень стабильные желтые твердые вещества, образующие фенантрен при пиролизе в присутствии медной бронзы. По электронной структуре они напоминают *цис*-стильбен. Незамещенный тиепин (194) окисляется в сульфон, который путем последовательного бромирования и дегидробромирования превращается в напряженное ацетиленовое соединение (195); последнее подвергается различным реакциям нуклеофильного присоединения и циклоприсоединения, например с дифенилизобензофураном [145].



(194)



(195)



(196)

Очень необычные дибензо[*b*,*d*]тиепины (196) ныне доступны; их получают путем расширения цикла в солях дибензотиинилия при действии литиевой соли этилдиазоацетата [151]. Трибензотиепины обсуждаются в монографии [145].

ЛИТЕРАТУРА

1. *O. Strausz, J. Font, E. Dedio, P. Kebarle, and H. Gunning*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 4805.
2. *G. Schrauzer and H. Kisch*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 2501.
3. *J. Cadogan, J. Sharp, and M. Trattles*, J. C. S. Chem Comm., 1974, 900.
4. *V. Caló, G. Scorrano, and G. Modena*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 2020.
5. *G. Capozzi, V. Luccini, G. Modena, and P. Scrimin*, Tetrahedron Letters, 1977, 911.
6. *H.-W. Chen, Ph. D. Thesis*, University of Massachusetts, 1972; Diss. Abs. Internat. (B), 1972, **33**, 2525.
7. *D. Clark*, Internat. J. Sulfur Chem. (C), 1972, **7**, 11.

8а. *L. Carpino, L. McAdams, R. Rynbrandt, and J. Spiewak*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 476.

8б. *J. Philips, J. Swisher, D. Haldukewych, and O. Morales*, Chem. Comm., 1971, 22.

9. *M. Rosen and G. Bonet*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 3805.

10. *Y. Hayasi, H. Nakamura, and H. Nozaki*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, **46**, 667.
11. *B. Jarvis, W. Tong, and H. Ammon*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 3189.
12. *F. Bordwell and S. Crooks*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 2084.
12а. *R. H. Hasek, P. G. Gott, R. H. Mee, and J. C. Martin*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 2496.
12б. *W. Truce, J. Norell, J. Richman, and J. Walsh*, Tetrahedron Letters, 1963, **1677**.
12в. *V. Drozd and V. Sergeichuk*, J. Org. Chem. (U. S. S. R.), 1975, **11**, 1301 [*В. Н. Дрозд, В. В. Сергейчук*, ЖОрХ, 1975, **11**, 1317].
12г. *L. Paquette, J. Freeman*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 7548.
12д. *D. Eckroth and G. Love*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 1136.
12е. *L. Paquette and R. Begland*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 2896.
12ж. *D. C. Dittmer and F. Davis*, J. Org. Chem., 1966, **29**, 3131.
12з. *P. Del Buttero, S. Maiorano, and M. Trautluft*, J. C. S. Perkin I, 1974, 1411.
12и. *M. Kuchni and H. Linde*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 1846.
13. *D. Dittmer and T. Nelsen*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3044, и приведенные там ссылки.
14а. *L. Paquette, R. Houser, and M. Rosen*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 905.
14б. *D. Dittmer, K. Ikura, J. Balquist, and N. Takashina*, ibid., 1972, **37**, 225 и приведенные там ссылки.
14в. *J. McCaskie, T. Nelsen, and D. Dittmer*, ibid., 1973, **38**, 3963.
15. *J. Coates*, Diss. Abs. Internat. (B), 1972, **33**, 2537.
16. *R. Langendries and F. de Schryver*, Tetrahedron Letters, 1977, 4781.
17. *D. Dittmer, P. Chang, F. Davis, M. Iwanami, I. Stamos, and K. Takahashi*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 1111, 1116.
18. *W. van Tilbourg, and R. Plomp*, J. C. S. Chem. Comm., 1977, 130.
19. *O. Chapman and C. McIntosh*, J. Amer. Chem Soc., 1970, **92**, 7001.
20. *L. Paquette and M. Rosen*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 3027.
21. *R. Devdhar, V. Gogte, and B. Tilak*, Tetrahedron Letters, 1974, 3911.
22. *B. Saville and M. Steer*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 616.
23. *R. Boar, D. Hawkins, J. McGhie, and D. H. R. Barton*, J. C. S. Perkin I, 1977, 515.
24. *D. Breslow and H. Skolnik*, 'Multi-sulfur and Sulfur — oxygen Five- and Six-Membered Heterocycles', Interscience, New York, 1966, pp. 347—404.
24а. *R. Wegler, E. Kuhle, and W. Schafer*, in 'Newer Methods of Preparative Organic Chemistry', ed. W. Forest, Vol. III, Academic Press, New York, 1964.
24б. *J. P. Brown*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 1077.
24в. *M. Cadec, C. Trebaul, and J. Teste*, Bull. Soc. chim. France, 1968, 2964.
24г. *C. Trebaul and J. Teste*, Bull. Soc. chim. France, 1969, 2456.
24д. *L. Henriksen*, Chem. Comm., 1969, 1408; *R. Coutourier, D. Paquer, and A. Thullier*, Compt. rend. (C), 1970, **70**, 1878; *E. Takesima, M. Yokoyama, N. Fukada, and M. Akano*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 2438.
25. *N. Lozac'h*, in 'The Chemistry of Organic Sulphur Compounds', vol. 2, ed. N. Kharasch and C. Meyers, Pergamon Press, Oxford, 1966, p. 257.
25а. *F. Boberg*, Annalen, 1967, **683**, 132.
25б. *F. Boberg, H. Niemann, and K. Kirchoff*, Annalen, 1969, **728**, 32.
25в. *F. Boberg and R. Schardt*, Annalen, 1969, **728**, 44; 1970, 734, 173.
25г. *F. Boberg and W. Gentzkow, Annalen*, 1973, **247**, 256; *D. McKinnon and M. Hassan*, Canad. J. Chem., 1973, **51**, 3081.
25д. *F. Boberg, M. Ghoudikian, and M. Khorgami*, Annalen, 1974, 1261.
25е. *J. Bader*, Helv. Chim. Acta, 1968, **51**, 1409.
25ж. *K. N'Guyen, R. Pinel, and Y. Mollier*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 3334.
25з. *A. Grandin and J. Vialle*, Bull. Soc. chim. France, 1967, 1851.
26. *S. Tamagaki and S. Oae*, Tetrahedron Letters, 1972, 1159
27. См. сс. 24, p. 390.
28. *C. Métayer, G. Duguay, and H. Quiniou*, Bull. Soc. chim. France, 1974, 163.
29. *J. Buchshriber, D. McKinnon, and M. Ahmed*, Canad. J. Chem., 1970, **48**, 1991.
30. *D. Easton and D. Leaver*, Chem. Comm., 1965, 585.

31а. *J. Buchshriber, and D. McKinnon*, Canad. J. Chem., 1971, **49**, 3299.
31б. *H. Davy and J. Vialle*, Bull. Soc. chim. France, 1975, 1435.
32. *H. Behringer and R. Wiedenmann*, Tetrahedron Letters, 1965, 3705.
33. *E. Campaigne and R. Hamilton*, Quart. Reports Sulfur Chem., 1970, **5**, 275.
34. *H. Prinzbach and E. Futterer*, Adv. Heterocyclic Chem., 1966, **7**, 39.
35. *E. Klingsberg*, J. Amer. Chem. Soc., 1961, **83**, 2934.
36. *F. Boberg*, Annalen, 1964, **679**, 107.
37. *J.-P. Guemas and H. Quiniou*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 592; *A. Hendrickson and R. Martin*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 2548.
38. *R. Olofson, J. Landesberg, R. Berry, D. Leaver, W. Robertson, and D. McKinnon*, Tetrahedron, 1966, **22**, 2119.
38а. *S. Coen, J.-C. Poite, and J.-P. Roggero*, Bull. Soc. chim. France, 1975, 611.
38б. *F. Boberg and W. Gentzkow*, J. prakt. Chem., 1973, **315**, 965, 970.
38в. *E. Klingsberg*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 529.
38г. *C. Paulmier, Y. Mollier, and N. Lozac'h*, Bull. Soc. chim. France, 1965, 2463.
38д. *D. Leaver, D. McKinnon, and W. Robertson*, J. Chem. Soc., 1965, 32; *G. Le Coustumer and Y. Mollier*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 3349.
38е. *B. Bartho, J. Faust, R. Pohl, and R. Mayer*, J. prakt. Chem., 1978, **318**, 221.
38ж. *F. Boberg, M. Koepke, and G.-J. Wentrup*, Synthesis, 1975, 525.
39. *H. Behringer and E. Meinetsberger*, Tetrahedron Letters, 1975, 3473.
40. *Y. Mollier and N. Lozac'h*, Bull. Soc. chim. France, 1961, 614.
41. *R. Mayer and H. Hartmann*, Chem. Ber., 1964, **97**, 1886.
42. *K. Jensen, H. Baccaro, and O. Buchardt*, Acta Chem. Scand., 1963, **17**, 163.
43. *H. Spies, K. Gewald, and R. Mayer*, J. prakt. Chem., 1971, **313**, 804.
43а. *Y. Ueno, A. Nakayama, and M. Okawara*, Synthesis, 1975, 277.
43б. *A. Bhattacharva and A. Hortmann*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 95.
43в. *J. M. Beiner, D. Lecadet, D. Paquer, A. Thuillier, and J. Vialle*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 1979.
43г. *H. Hartzler*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 4961.
43д. *K. Klemm and B. Geiger*, Annalen, 1969, **726**, 103.
43е. *C. Pittman, Jr., M. Narita, and Y. Liang*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 2855.
43ж. *E. Campaigne and F. Haaf*, J. Heterocyclic Chem., 1964, **1**, 163.
43з. *P. de Mayo and W. Kusters*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 3502.
44. *P. Runge, Z. El-Hewehi, H. Renner, and E. Taeger*, J. prakt. Chem., 1960, **283**, 284.
45. *W. Kirmse and L. Horner*, Annalen, 1958, **614**, 4.
46. *K. Potts and V. Singh*, Chem. Comm., 1969, 569.
47. *A. Takamizawa and K. Hirai*, Chem. and Pharm. Bull. (Japan), 1969, **17**, 1931.
48. *E. Fanghanel*, J. prakt. Chem., 1976, **318**, 127.
49. *F. Wudl, M. Kaplan, E. Hufnagel, and E. Southwick*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 3608.
50. *R. Weiss and P. Gompper*, Tetrahedron Letters, 1970, 481.
51. *L. Nivorozhkin, N. Loseva, and V. Minkin*, Chem. Heterocyclic Compounds, 1972, 8, 288 [*Л. Е. Ниворожкин, Н. С. Лосева, В. И. Минкин*, ХГС, 1972, 318].
52. *H. Gotthardt and B. Christl*, Tetrahedron Letters, 1968, 4743, 4747, 4751.
53. *H. Gotthardt, M. Weisshuhn, and B. Christl*, Chem. Ber., 1976, **109**, 740, 753.
54. *D. Barillier, P. Rioult, and J. Vialle*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 3031.
55. *H. Kato, M. Kawamura, T. Shiba, and M. Ohta*, Chem. Comm., 1970, 959.
56. *M. Narita and C. Pittman, Jr.*, Synthesis, 1976, 489.
57. *D. Green*, J. C. S. Chem. Comm., 1977, 161.
58. *T. Phillips, T. Kistenmacher, J. Ferraris, and D. Cowan*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 471.
59. *M. Kaplan, R. Haddon, and F. Wudl*, J. C. S. Chem. Comm., 1977, 388.
60. *N. Lozac'h*, Adv. Heterocyclic Chem., 1971, **13**, 162.
61. *C. Métayer, G. Duguay, and H. Quiniou*, Bull. Soc. chim. France, 1972, 4576; *J. Dingwall, S. McKenzie, and D. Reid*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 2543.
62. *F. Clesse and H. Quiniou*, Compt. rend. (C), 1969, **268**, 637; *C. Bouillon and J. Vialle*, Bull. Soc. chim. France, 1968, 4560.

63. *M. Stavaux and N. Lozac'h*, Bull. Soc. chim. France, 1967, 2082.
64. *J. Dingwall, D. Reid, and J. Symon*, Chem. Comm., 1969, 466.
65. *A. Thuillier and J. Vialle*, Bull. Soc. chim. France, 1962, 2182, 2194.
66. *J. Brown and T. Gay*, J. C. S. Perkin I, 1974, 866.
67. *D. Reid and J. Symon*, Chem. Comm., 1969, 1314.
68. *L. Hansen and A. Hordvik*, Acta Chem. Scand., 1973, **27**, 411.
69. *S. Johnson, M. Newton, I. Paul, R. Beer, and D. Cartwright*, Chem. Comm., 1967, 1170; *F. Leugn and S. Nyburg*, ibid., 1969, 137; см. также сс. 68 и приведенные там ссылки.
70. *R. Gleiter and R. Hoffman*, Tetrahedron, 1968, **24**, 5899.
71. *R. Jonhstone and S. Ward*, Theor. Chim. Acta, 1969, **14**, 420.
72. *A. Hordvik, E. Sletten, and J. Sletten*, Acta Chem. Scand., 1969, **23**, 1852.
73. *R. Christie, A. Ingram, D. Reid, and R. Webster*, J. C. S. Perkin I, 1974, **772**.
74. *D. Clark and D. Kilcast*, Tetrahedron, 1971, **27**, 4367.
75. *H. Behringer and J. Falkenberg*, Chem. Ber., 1969, **102**, 1580.
76. *D. Reid and R. Webster*, J. C. S. Perkin I, 1972, 1447.
77. *M. Stavaux and N. Lozac'h*, Bull. Soc. chim. France, 1967, 3557.
78. *M. Stavaux*, Bull. Soc. chim. France, 1971, 4418, 4426, 4429; *M. Stavaux and N. Lozac'h*, ibid., 4419, 4423.
79. *A. Chechak, M. Stern, and C. Robeson*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 187.
80. *J. Degani, R. Fochi, and C. Vincenzi*, Gazzetta, 1967, **97**, 397.
81. *S. Cremer and A. Subbaratoram*, Chem. Comm., 1967, 33.
82. *J. Boerma, N. Nilsson, and A. Senning*, Tetrahedron, 1974, **30**, 2735; *J. Pradere, Y. N'Guessan, and H. Quiniou*, ibid., 1975, **31**, 3059; *R. Kalish, A. Smith, and E. Smutny*, Tetrahedron Letters, 1971, 2241.
83. *R. Van der Welle and L. Brandsma*, Rec. Trav. chim., 1973, **92**, 667; *J.-P. Pradere and N. Quiniou*, Compt. rend., (C), 1972, **275**, 677.
83а. *J. Strating and E. Molenaar*, Org. Prep. Procedures, 1969, **1**, 21.
83б. *V. Kharchenko, V. Kleimenova, and A. Yakoreva*, Chem. Heterocyclic Compounds, 1970, **6**, 834 [*В. Г. Харченко, В. И. Клейменова, А. Р. Якорева*, ХГС, 1970, 900].
83в. *V. Kharchenko, S. Klimenko, A. Plaksina, and A. Yakoreva*, J. Org. Chem. (U. S. S. R.), 1966, **2**, 1116 [*В. Г. Харченко, С. К. Клименко, А. М. Плаксина, А. Р. Якорева*, ЖОрХ, 1966, **2**, 1122].
83г. *V. Kharchenko, T. Krupina, S. Klimenko, and A. Rassudova*, Chem. Heterocyclic Compounds, 1972, **8**, 1081 [*В. Г. Харченко, Т. П. Крупина, С. К. Клименко, А. А. Рассудова*, ХГС, 1972, 1196].
83д. *V. Kharchenko, M. Martem'yanova, N. Zaitseva, and M. Kuramshin*, J. Org. Chem. (U. S. S. R), 1976, **12**, 1766 [*В. Г. Харченко, М. И. Мартемьянова, Н. Д. Зайцева, М. И. Курамшин*, ЖОрХ, 1976, **12**, 1802].
83е. *R. Pettit*, Tetrahedron Letters, 1960, 11.
83ж. *V. Kharchenko, M. Stankevitch, N. Kupranets, A. Yakoreva, V. Kleimenova, and S. Klimenko*, J. Org. Chem. (U. S. S. R.), 1970, **8**, 197 [*В. Г. Харченко, М. Е. Станкевич, Н. М. Купранец, А. Р. Якорева, В. И. Клейменова, С. К. Клименко*, ЖОрХ, 1972, **8**, 193].
83з. *V. Kharchenko, V. Kleimenova, N. Kupranets, N. Polikarpova, and A. Yakoreva*, J. Org. Chem. (U. S. S. R.), 1968, 4, 1984 [*В. Г. Харченко, В. И. Клейменова, Н. М. Купранец, Н. В. Поликарпова, А. Р. Якорева*, ЖОрХ, 1968, **4**, 2054].
83и. *G. Laban and R. Mayer*, Z. Chem., 1967, **7**, 227.
84. *V. Kharchenko, S. Chalaya, and T. Konovalova*, Chem. Heterocyclic Compounds, 1974, **9**, 1003 [*В. Г. Харченко, С. Н. Чалая, Т. М. Коновалова*. ХГС, 1974, 1155].
85. *L. Skattebol, B. Boulette, and S. Solomon*, J. Org. Chem., 1967, **33**, 548; *S. Bradamante, S. Maiorana, and G. Pagani*, J. C. S. Perkin I, 1972, 282
86. *I. El-Sayid El-Kholy and F. Kamal Rafla*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 315.
86а. *J.-P. Pradère, A. Guenec, G. Duguay, J.-P. Guemas, and H. Quiniou*, Compt. rend. (C), 1969, **269**, 929.
86б. *H. Behringer and A. Grimm*, Annalen, 1961, **682**, 188.
86в. *R. Mayer, G. Laban, and M. Wirth*, Annalen, 1967, **703**, 140.

86г. *K. Gewald*, J. prakt. Chem., 1966, **31**, 205
86д. *S. Scheithauer and R. Mayer*, Z. Chem., 1969, **9**, 59.
87. *R. Mayer and W. Broy*, Adv. Heterocyclic Chem. 1967, **8**, 219.
88. См. сс. 87, p. 240, а также сс. 110.
89. *H. Teague and W. Tucker*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 3140, 3144.
90. *T. Parasaran and C. Price*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 946.
91. *R. Schmidt and V. Burkert*, Tetrahedron Letters. 1973, 4355.
92. *V. Kharchenko and A. Rassudova*, J. Org. Chem. (U. S. S. R.), 1973, **9**, **2190** [*В. Г. Харченко, А. А. Рассудова*, ЖОрХ, 1973, **9**, 2177].
93. *K. Dimroth, K. Wolf, and H. Kroke*, Annalen. 1964, **678**, 183, 202.
94. *U. Eisner and T. Krishnamurthy*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 150.
95. *E. Molenaar and J. Strating*, Rec. Trav. chim., 1967, **86**, 436, 1047.
96. *G. Pagani*, Gazzetta, 1967, **97**, 1518.
97. *S. Bradamante, A. Mangia, S. Maiorana, and G. Ragani*, Tetrahedron Letters, 1969, 2971.
98. *S. Bradamante, A. Mangia, and G. Pagani*, Tetrahedron Letters, 1970, 3381; J. Chem. Soc. (B), 1971, 545.
99. *G. Gaviraghi and G. Pagani*, J. C. S. Perkin II, 1973, 50.
99а *E. Fields and S. Meyerson*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 937.
99б. *A. Luttringhaus and N. Engelhard*, Chem Ber., 1960, **93**, 1525; Angew. Chem., 1961, **73**, 218.
100. *B. Tilak, R. Mitra, and Z. Muljiani*, Tetrahedron, 1969, **25**, 1939; *E. de Waard, W. Vloon, and H. Huisman*, Chem. Comm., 1970, 841.
100а. *G. Suld and C. Price*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 2090.
100б. *V. Kharchenko and V. Kleimenova*, J. Org. Chem. (U. S. S. R.), 1971, **7**, 618 [*В. Г. Харченко, В. И. Клейменова*, ЖОрХ, 1971, **7**, 613].
100в. *S. Krivun and S. Dul'skaya*, Chem. Heterocyclic Compounds, 1970, **6**, 1355 [*С. В. Кривун, С. Д. Дульская*, ХГС, 1970, 1454].
101. *C. Price, M. Siskin, and C. Miao*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 794.
101а. *B. Tilak and G. Panse*, Indian J. Chem., 1969, **7**, 315.
101б. *J.-P. le Roux, J.-C. Cherton, and P.-L. Desbene*, Compt. rend. (C), 1975, **280**, 37.
102. *S. Yoneda, T. Sugimoto, and Z Yoshida*, Tetrahedron, 1973, **29**, 2009.
103. *S. Baranov, A. Buryak, and S. Krivun*, Khim. geterotsikl. Soedinenii, 1971, **7**, 14, 279 [*С. Н. Баранов, А. И. Буряк, С. В. Кривун*, ХГС, 1971, 279].
104. *S. Yoneda, T. Sugimoto, O. Tanaka, Y. Morya and Z. Yoshida*, Tetrahedron, 1975, **31**, 2669.
105. *A. Tolmachev*, J. Gen. chem. (U. S. S. R.), 1963, **33**, 1813 [*А. И. Толмачев*, ЖОХ, 1963, 33, 1864].
106. *R. Wizinger and P. Ulrich*, Helv. Chim. Acta, 1956, **39**, 207.
107. *G. Reynolds and J. Van Allen*, J. Heterocyclic Chem., 1971, **8**, 301.
108. *D. Harris, G. Kan, V. Snieckus, and E. Klingsberg*, Canad. J. Chem., 1974, **52**, 2798.
109. *S. Eablien, P. Groth, and K. Undheim*, J. C. S. Perkin I, 1975, 2099.
110. *A. Tolmachev and V. Sribnaya*, Chem. Heterocyclic Compounds, 1966, 2, 128 [*А. И. Толмачев, В. П. Срибная*, ХГС, 1966, 183].
111. *B. Eistert, A. Schmitt, and Th. Arackal*, Chem. Ber., 1976, **109**, 1549, *E. Brown, D. Leaver, and D. McKinnon*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 1202; *H. Hartmann*, J. prakt. Chem., 1971, **313**, 1113.
112. *J. Faust, G. Speier, and R. Mayer*, J. prakt. Chem., 1969, **311**, 61, и приведенные там ссылки.
113. *D. McKinnon*, Canad. J. Chem., 1970, **48**, 3388
114. *S. Krivun, A. Buryak, and S. Baranov*, Chem Heterocyclic Compounds, 1973, 9, 1191 [*С. В. Кривун, А. И. Буряк, С. Н. Баранов*, ХГС, 1973, 1317].
115. *G. Seitz and H. Lehmann*, Arch. Pharm., 1974, **307**, 853; Annalen, 1975, 331.
116. *D. Lloyd and F. Wasson*, J. Chem. Soc. (C), 1966, 1086.
117. *O. Caputo, L. Cattel, F. Viola, and G. Biglino*, Ann. Chim. (Italy), 1975, **65**, 635.
118. *F. Splinter and H. Arold*, J. prakt. Chem., 1968, **310**, 142.
119. *N. Sugiyama, Y. Sato, and C. Kashima*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, **43**, 3205; *N. Ishibe and M. Odani*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 4132.

120. *A. Schönberg and R. von Ardenne*, Chem. Ber., 1966, **99**, 3316, 3327.
121. *H. Teague and W. Tucker*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 1968.
122. *N. Ishibe and M. Tamura*, J. C. S. Chem. Comm., 1974, 48.
123. *N. Ishibe and M. Odani*, Chem. Comm., 1971, 702.
124. *S. Schneller*, Adv. Heterocyclic Chem., 1975, **18**, 79
125. *A. Ruivet and M. Renson*, Bull. Soc. chim. belges, 1969, **78**, 449, 459.
126. *B. Maryanoff, J. Stackhouse, G. Senkler Jr., and K. Mislow*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 2718.
127. *M. Bard and G. Duguay*, Compt. rend. (C), 1972, **275**, 905.
128. *A. Hortmann and R. Harris*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 2471.
129. *U. Eisner and T. Krishnamurthy*, Internat. J. Sulfur Chem. (B), 1972, **1**, 101.
130. См. сс. 6, 7 в сс. 129; *M. Bard, J. Meslin, and H. Quiniou*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 672; *W. Reid and W. Ochs*, Chem. Ber., 1977, **105**, 1093.
131. *R. Borsdorf, H. Hofmann, H. Kohler, M. Scholz, and J. Fabian*, Tetrahedron, 1970, **26**, 3227.
132. См. сс. 24, p. 1112.
133. *C. Buess*, Mechanisms Reactions Sulfur Compounds, 1968, **3**, 15.
134. *C. Buess, V. Brandt, R. Srivastava, and W. Carper*, J. Heterocyclic Chem., 1972, **9**, 887.
135. *A. Zilverschoon, J. Meijer, P. Vermeer, and L. Brandsma*, Rec. Trav. chim., 1974, **94**, 163.
136. *M. Oki and K. Kobayashi*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, **46**, 687.
137. *W. Schroth and M. Hassfield*, Z. Chem., 1970, **10**, 296.
138. *W. Schroth, R. Borsdorf, R. Herzschuh, and J. Seidler*, Z. Chem., 1970, **10**, 147.
139. *K. Kobayashi and T. Ohi*, Chem. Letters, 1973, 645.
140. *R. Grigg, R. Hayes, and J. Jackson*, Chem. Comm., 1969, 1167.
141. *J. Silber and H. Shine*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 2923.
142. *B. Bandlish, A. Padilla, and H. Shine*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 2590: *B. Bandlish, S. Mani, and H. Shine*, ibid., 1977, **42**, 1538.
143. *J. Servoin-Sidione, M. Montaigne-Lépine, and G. Saint-Ruf*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 1460.
144. *U. Eisner and T. Krishnamurthy*, Tetrahedron, 1971, **27**, 5753.
145. *A. Rosowsky*, 'Seven-Membered Heterocyclic Compounds Containing Oxygen and Sulphur', Wiley-Interscience, New York, 1972, p. 573.
146. *H. Wynberg and R. Helder*, Tetrahedron Letters, 1972, 3647.
147. *W. Mock*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 1281.
148. *N. Ishibe, K. Hashimoto, and M. Sunami*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 103.
149. *D. Reinhoudt and C. Kouwenhoven*, Tetrahedron, 1974, **30**, 2431.
150. *V. Traynelis, Y. Yoshikawa, J. Sih, L. Miller, and J. Livingston, Jr.*, J. Org Chem., 1973, **38**, 3978.
151. *K. Nakasuji, K. Kawamura, T. Ishihara, and I. Murata*, Angew. Chem. Internat. Ed., 1976, **15**, 611.

19.3. ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ГЕТЕРОАТОМАМИ, ИНЫМИ ЧЕМ АЗОТ, КИСЛОРОД ИЛИ СЕРА

Р. ЛИВИНГСТОН (Huddersfield Polytechnic)

19.3.1. НОМЕНКЛАТУРА

В данной главе рассмотрены главным образом пяти- и шестичленные гетероциклы, содержащие один гетероатом, иной чем азот, кислород и сера. Им может быть атом одного из элементов подгрупп IIIБ, IVБ, VБ, VIБ и VIIБ Периодической системы. В предыдущих главах описаны гетероциклы, содержащие атомы серы, поэтому здесь сначала рассмотрим гетероциклы, содержащие другие атомы подгруппы VIБ, т. е. селен и теллур, а затем соединения, содержащие в цикле один гетероатом из других подгрупп (VБ, IVБ, IIIБ и VIIБ).

Гетероциклы, содержащие один атом из указанных подгрупп, в некоторых случаях первоначально называли, используя соответствующие приставки *1* из табл. 19.3.1 и названия родственных карбоциклических соединений. В настоящее время их названия обычно образуют одним из двух путей: комбинацией соответствующего префикса *1* из табл. 19.3.1 (где необходимо, буква «а» опускается) с корнем-основой из табл. 19.3.2 или комбинацией соответствующего префикса *2* из табл. 19.3.1 с названием родственного гетероцикла, содержащего атом кислорода. Последний способ обычно

Таблица 19.3.1. Префиксы, используемые в названиях гетероциклов, содержащих элементы подгрупп IVБ, VБ и VIБ

Элемент	Префикс	
	1	*2*
Селен	Селена	Селено
Теллур	Теллура	Теллуро
Фосфор	Фосфа *	
Мышьяк	Арса *	
Сурьма	Стиба *	
Висмут	Висма	
Кремний	Сила	
Германий	Герма	
Олово	Станна	
Свинец	Плюмба	

* «Фосфа» заменяется на «фосфор», если за ним сразу следует окончание «ин»; аналогично, «арса» заменяется на «арсен» и «стиба» — на «антимон».

Таблица 19.3.2. Корни-основы названий гетероциклов

Число атомов в цикле	Ненасыщенное кольцо	Насыщенное кольцо
3	-ирен	-иран [а]
4	-ет	-етан
5	-ол	-олан
6	-ин [б]	-ан [а]
7	-епин	-епан
8	-оцин	-окан
9	-онин	-онан
10	-ецин	-екан

[а] Не применяется для соединений кремния, германия, олова и свинца. В этих случаях перед названием соответствующего ненасыщенного соединения ставится приставка «пергидро». [б] См. примечание к табл. 19.3.1.

Таблица 19.3.3. Названия гетероциклов, содержащих один атом селена

Число атомов в гетероцикле	Насыщенный гетероцикл	Ненасыщенный гетероцикл
3	Селениран	Селенирен
4	Селенетан	Селенет
5	Селенолан	Селенол или селенофен
6	Селенан	2*H*-Селенин или 2*H*-селенопиран 4*H*-Селенин или 4*H*-селенопиран
7	Селенепан	Селенепин

используют в случае шестичленных селен- или теллурсодержащих гетероциклов, конденсированных или неконденсированных с циклической ароматической системой. В случае пятичленных гетероциклов, содержащих атом селена или теллура, соответствующий префикс *2* из табл. 19.3.1 заменяет префикс «тио» в названии родственного соединения, содержащего один атом серы; например, названиям «тиофен» и «бензо[*b*]тиофен» соответствуют «селенофен» и «бензо[*b*]селенофен».

При описании соединений будет использована номенклатура IUPAC.

19.3.2. ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ АТОМОМ СЕЛЕНА [1]

Обычно употребляемые названия гетероциклов с одним атомом селена приведены в табл. 19.3.3—19.3.5. Для насыщенных соединений используют номенклатуру IUPAC [2, 3], в то время как для ненасыщенных селенсодержащих пяти- или шестичленных гетероциклов (как конденсированных, так и неконденсированных с ароматическим кольцом) используют тривиальные названия, родственные названиям соответствующих содержащих серу соединений, что допускается правилами IUPAC.

Таблица 19.3.4. Названия пяти- и шестичленных гетероциклов, конденсированных с одним бензольным кольцом

Число атомов в гетероцикле	Система с насыщенным гетероциклом	Система с ненасыщенным гетероциклом
	Атом Se присоединен к бензольному кольцу	
5	2,3-Дигидробензо[*b*]селенофен	Бензо[*b*]селенофен
6	3,4-Дигидро-2*H*-бензо[*b*]селенопиран или 3,4-дигидро-2*H*-1-бензоселенопиран	2*H*-Бензо[*b*]селенопиран или 2*H*-1-бензоселенопиран 4*H*-Бензо[*b*]селенопиран или 4*H*-1-Бензоселенопиран
	Атом Se не присоединен к бензольному кольцу	
5	1,3-Дигидробензо[*c*]селенофен	Бензо[*c*]селенофен
6	3,4-Дигидро-1*H*-бензо[*c*]селенопиран или 3,4-дигидро-1*H*-2-бензоселенопиран	1*H*-Бензо[*c*]селенопиран или 1*H*-2-бензоселенопиран

Таблица 19.3.5. Названия пяти и шестичленных гетероциклов, конденсированных с двумя бензольными кольцами

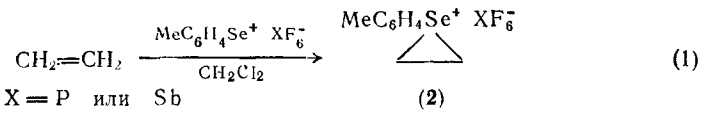
Число атомов в гетероцикле	Линеарная система	Ангулярная система
5	Дибензоселенофен	—
6	Селеноксантен или дибензо[*b*, *e*]селенопиран	6*H*-Дибензо[*b*, *d*]селенопиран

19.3.2.1. Трех- и четырехчленные гетероциклы с одним атомом селена

Устойчивость насыщенных циклов (селенациклоалканов) возрастает с увеличением размеров кольца. Селенираны типа (1) не выделены, однако они обнаружены как нестабильные интермедиаты при реакции селена с олефинами [4]. Некоторые соли селенирания, например (2), и селенирения, например (3), получены обработкой соответствующих алкенов или алкинов аренселенилгексафторфосфатами или -гексафторантимонатами (схемы 1, 2 [5]).

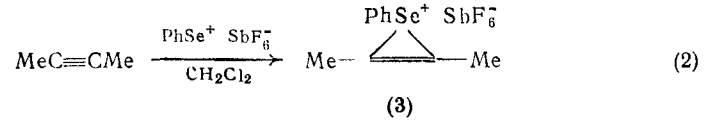


(1)



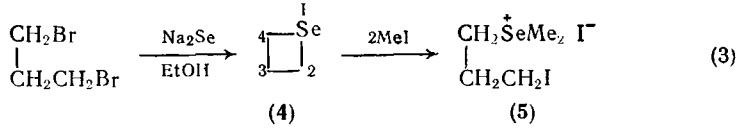
(1)

(2)



(2)

(3)



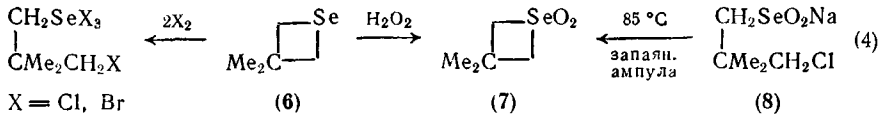
(3)

(4) (5)

Селенетан (**4**) — бесцветное маслообразное соединение с чрезвычайно сильным неприятным запахом — получен с низким выходом при реакции 1,3-дибромпропана и селенида щелочного металла (схема 3) [6]. Он устойчив при хранении в темноте на холоду, но легко полимеризуется при перегонке или действии минеральных кислот. Селенстан реагирует со спиртовым раствором иода, образуя 1,1-дииодселенетан и аморфный фиолетовый полимер; при действии на него спиртового раствора хлорида ртути(II) выделяется белый кристаллический комплекс, который при нагревании разлагается, образуя селенид ртути(II) и 1,3-дихлорпропан, а при обработке гидроксидом натрия регенерируется селенетан (**4**). Непланарность кольца селенетана и быстрая его инверсия подтверждены спектроскопией ЯМР [7]. Кольцо селенетана может раскрыться при реакции с метилиодидом с образованием иодида 3-иодпропилдиметилселенония (**5**).

3,3-Дизамещенные селенетаны подобно аналогичным содержащим серу соединениям значительно более устойчивы, чем селенетан. 3,3-Диметилселенетан (**6**) можно получить реакцией 1,3-дибром-2,2-диметилпропана с селенидом калия [6]. Подобно селенетану 3,3-дизамещенные соединения образуют 1,1-дииодпроизводные

и продукты присоединения с хлоридом ртути(II). При обработке метилиодидом, хлором или бромом происходит раскрытие цикла. Окисление 3,3-диметилселенетана (**6**) пероксидом водорода дает 1,1-диоксид (**7**), который можно получить также циклизацией 2,2-диметил-3-хлорпропан-1-селенината натрия (схема 4).

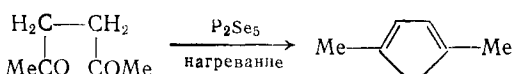


(4)

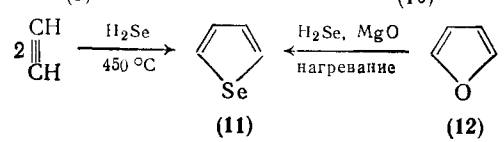
19.3.2.2. Пятичленные гетероциклы с одним атомом селена

(1) Селенофены [1, 8]; методы получения

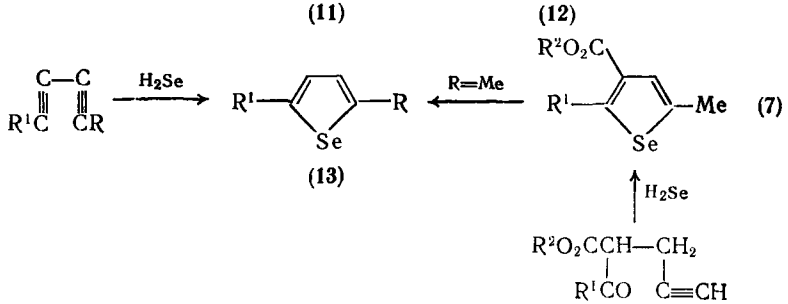
2,5-Диметилселенофен (**10**), который является первым описанным соединением ряда селенофена, был получен нагреванием ацетонилацетона (**9**) с пентаселенидом фосфора [9] (схема 5). Селенофен (**11**) (т. кип. 110 °C) получен при пропускании ацетилена над селеном при 400 °C (схема 6) [10], а 2,5-дизамещенные селенофены (**13**) — присоединением селеноводорода к соответствующему диину в присутствии ионов Ag^+ и Cu^+ [11], а также при конденсации эфиров кетокарбоновых кислот ацетиленового ряда с селеноводородом (схема 7) [12]. Селенофен (**11**) образуется также при нагревании фурана (**12**) с селеноводородом в присутствии оксида магния (см. схему 6) [13].



(5)

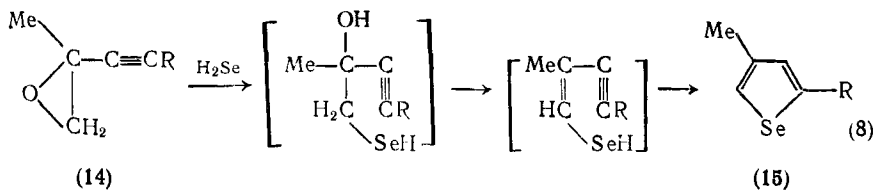


(6)

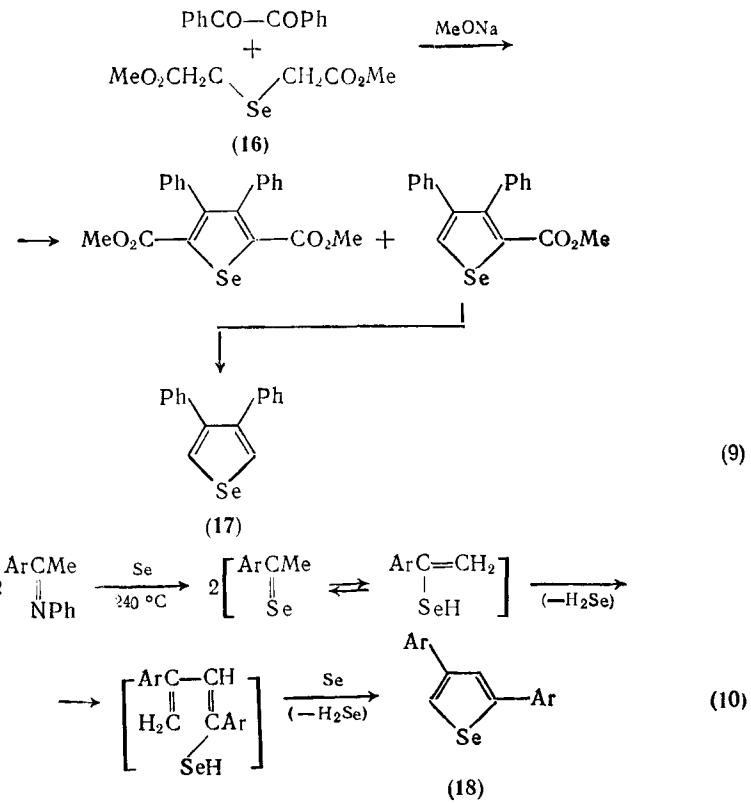


(7)

2-Замещенные 4-метилселенофены (**15**) могут быть получены реакцией эпоксида (**14**), содержащего тройную связь, с селеноводородом (схема 8) [14]; 3,4-дифенилселенофен (**17**) получают гидролизом и декарбоксилированием продуктов конденсации диметилселенодиацетата (**16**) с бензилом по Хинсбергу (схема 9) [15]. 2,4-Диарилселенофены (**18**) могут быть получены сплавлением анилов жирноароматических кетонов с селеном при 240 °C (схема 10) [16].

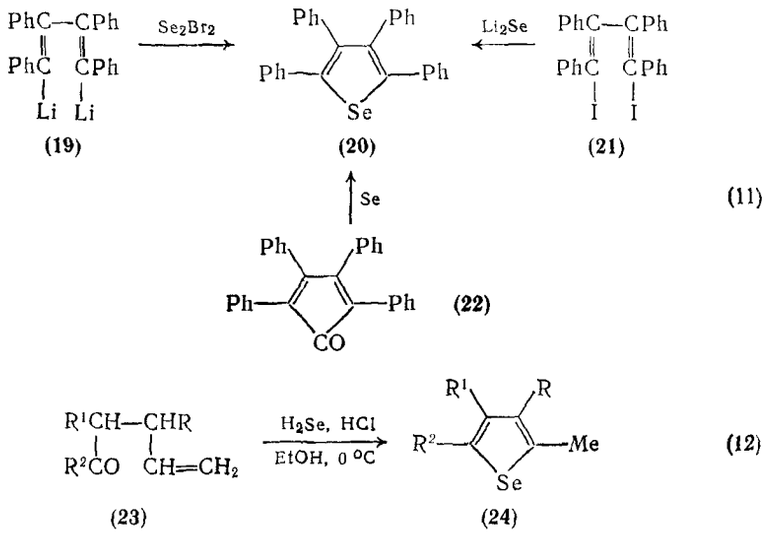


(8)



2,3,4,5-Тетрафенилселенофен (**20**) получают реакцией 1,4-дилитий-1,2,3,4-тетрафенилбутадиена (**19**) с диселендибромидом или 1,4-дииод-1,2,3,4-тетрафенилбутадиена с селенидом лития [17], а также сплавлением 2,3,4,5-тетрафенилциклопентадиенона-1 (**22**) с селеном (схема 11) [18]. 2-Метил-3,4,5-тризамещенные селенофены

(24) могут быть получены реакцией ненасыщенного кетона типа (23) с селеноводородом и хлороводородом [12] (схема 12).



(2) Свойства селенофенов

В сравнительно мягких условиях селенофен мало чувствителен к действию кислот, щелочей, а также окислителей и восстановителей; при обработке изатином в концентрированной серной кислоте он дает зеленовато-голубую индофениновую реакцию. Углы и длины связей молекулы селенофена (**25**; X = Se) определены на основании данных микроволновых спектров [19] по методу Крейтчмана — Костайна [20] и сопоставлены с аналогичными величинами, полученными для фурана (**25**; X = O) [21] и тиофена (**25**; X = S) [22] (табл. 19.3.6, 19.3.7). По мнению некоторых исследователей [23, 24], результаты рентгеноструктурного анализа указывают на

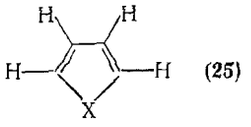
Таблица 19.3.6. Длины связей (в пм) в молекулах фурана, тиофена и селенофена

Связь	Фуран	Тиофен	Селенофен
X—C-2	136,21	171,40	185,47
C-2—C-3	136,09	136,96	136,95
C-3—C-4	143,09	142,32	143,32
C-2—H	107,50	107,76	107,00
C-3—H	107,68	108,05	107,92

Таблица 19.3.7. Валентные углы в молекулах фурана, тиофена и селенофена

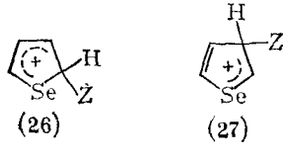
Угол	Фуран	Тиофен	Селенофен
C-3—C-2—X	110° 41′	111° 28′	111° 34′
C-5—X—C-2	106° 33′	92° 10′	87° 46′
C-4—C-3—C-2	106° 3′	112° 27′	114° 33′
X—C-2—H	115° 55′	119° 51′	121° 44′
C-4—C-3—H	127° 57′	124° 16′	122° 52′

то, что атом селена в селенофенкарбоновой-2 кислоте расположен на 6 пм выше плоскости кольца.



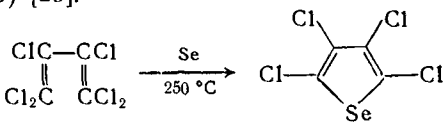
(3) Галогенирование, нитрование и сульфирование

Селенофен легче, чем бензол, вступает в реакции электрофильного замещения, причем, как и в случае фурана и тиофена, α-положения более активны, чем β-положения. Это лучше всего можно объяснить с точки зрения резонансной стабилизации или делокализации положительного заряда в промежуточном катионе, которая больше в образующемся при α-присоединении интермедиате (**26**), чем в интермедиате (**27**), возникающем при β-присоединении, когда двойная связь C-4—C-5 не может участвовать в делокализации положительного заряда по мезомерному механизму. Для селенофена нет четко установленных правил ориентации электрофильного замещения, но независимо от того, какой заместитель находится в положении 2, последующее электрофильное замещение происходит главным образом в положение 5. Изучение кинетики электрофильного и нуклеофильного замещения показало, что в этих реакциях селенофен активнее тиофена.



Прямое галогенирование селенофена происходит в положение 2; таким путем получают 2-бром- и 2-хлорселенофены. Иодпроизводные получают реакцией с иодом в присутствии оксида ртути(II) или из меркурированного селенофена, легко образующегося при обработке селенофена солью ртути(II), например ацетатом ртути в разбавленной уксусной кислоте [25]. При подходящих условиях

возможно дальнейшее галогенирование в положение 5 с образованием 2,5-дибром- или 2,5-дихлорселенофена [10]. 2-Хлорселенофен может быть получен также при хлорировании диоксид-дихлоридом серы (сульфурилхлоридом) [26]. 3-Галогенселенофены прямыми методами получить невозможно; так, 3-бромселенофен получают дебромированием 2,3,5-трибромселенофена действием цинка и уксусной кислоты [27], а 3-иодселенофен — обработкой тетраиодселенофена амальгамой алюминия [28]. Тетрахлорселенофен (**28**) может быть получен реакцией гексахлорбутадиена с селеном при 250 °С (схема 13) [29].



(13)

(28)

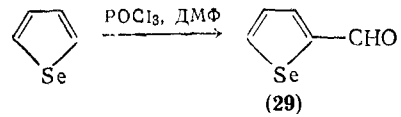
Селенофен при нитровании азотной кислотой в уксусном ангидриде дает главным образом 2-нитроселенофен и небольшое количество 3-нитроселенофена [30], который может быть также получен декарбоксилированием 4-нитроселенофенкарбоновой-2 кислоты [31]. Аналогично, декарбоксилирование 5-нитроселенофенкарбоновой-2 кислоты приводит к 2-нитроселенофену. Таким образом, нитрование происходит преимущественно в положение 2, но если это положение блокировано электроноакцепторной группой (например, нитро-, формил- или ацетильной), тогда образуются главным образом 4-нитропроизводные с небольшой примесью 5-нитропроизводных [32]. В случае 2-ацетилпроизводного получается также третий продукт — 2,4-динитроселенофен [31].

Сульфирование селенофена серной кислотой [33] или комплексным соединением пиридина и триоксида серы [34] приводит к 2-сульфокислоте, а селенофенкарбальдегид-2 при взаимодействии с комплексным соединением диоксана и триоксида серы дает 2-формилселенофен-5-сульфокислоту. Селенофенкарбоновая-2 кислота при действии олеума превращается в соответствующую 5-сульфокислоту с примесью 4-изомера. При обработке дымящей азотной кислотой группа SO_3H легко замещается на нитрогруппу [35].

(4) Формилирование, ацилирование и хлорметилирование

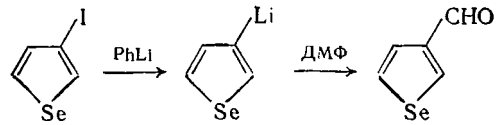
Селенофенкарбальдегид-2 (**29**) получают формилированием селенофена диметилформамидом в присутствии $POCl_3$ (схема 14) [36]. 2-Метил- и 3-метилселенофены дают соответственно 5-метилселенофенкарбальдегид-2 и 3-метилселенофенкарбальдегид-2 [37].

Селенофенкарбальдегид-3 (**30**) получают обработкой 3-селениениллития диметилформамидом (схема 15) [28], а также по реакции Соммле из 3-бромметилселенофена или восстановлением селенофенкарбонитрила-3 с последующим гидролизом имина (схема 16) [38].



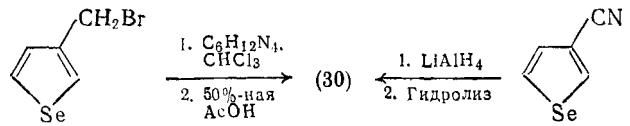
(14)

(29)



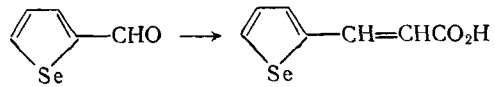
(15)

(30)



(16)

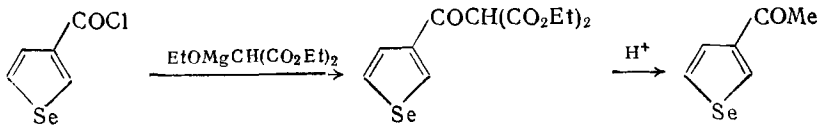
Селенофенкарбальдегид-2 ведет себя как ароматический альдегид. Он легко реагирует с аммиаком и ароматическими аминами, вступает в реакцию Перкина, давая β-(2-селениенил)акриловую кислоту (**31**), которая получается также при конденсации этого альдегида по Кневенагелю с малоновой кислотой (схема 17) [36]. (2-Селениенил)алкилкарбинолы могут быть получены по реакции Гриньяра из альдегида (**29**) и алкилмагнийгалогенидов [39].



(17)

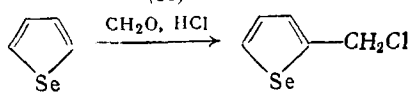
(29) (31)

При обработке селенофена хлорангидридами карбоновых кислот в условиях реакции Фриделя — Крафтса ацилируется положение 2 [33, 40]. Те же продукты образуются при ацилировании ангидридами кислот в присутствии фосфорной кислоты [41] и тетраацилоксисиланами в присутствии хлорида олова(IV) [42]. Подобно упомянутым ранее 3-замещенным, 3-ацилселенофены могут быть получены только непрямым путем. Так, например, 3-ацетилселенофен (**34**) получают реакцией хлорангидрида селенофенкарбоновой-2 кислоты (**32**) с этоксимагниевым производным малонового эфира и последующей обработкой продукта (**33**) кислотой (схема 18) [43].



(18)

(32) (33) (34)



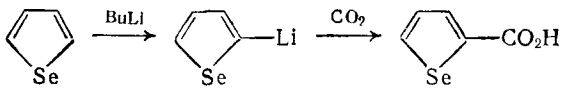
(19)

(35)

Если в раствор селенофена и формалина в 1,2-дихлорэтане пропускают хлороводород, то идет хлорметилирование в положение 2 с образованием 2-хлорметилселенофена (**35**) (схема 19) и небольшого количества 2,5-бис(хлорметил)селенофена [44].

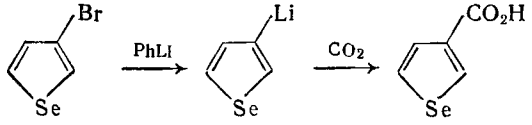
(5) Другие реакции и производные селенофена

При обработке селенофена бутиллитием металлируется положение 2 с образованием 2-селенениллития [43]. То же соединение получается при реакции 2-иодселенофена с фениллитием [45]. Аналогичная обработка 3-бром- или 3-иодселенофена приводит к 3-селенениллитию. Металлированные соединения могут использоваться для получения соответствующих альдегидов или карбоновых кислот (**36**) [46] и (**37**) [43, 47] (схемы 20, 21). Селенофенкарбоновую-2 кислоту (**36**) получают окислением соответствующего карбальдегида-2 щелочным раствором пероксида водорода [39] или окислением 2-ацилпроизводного перманганатом калия, а также карбонизацией (селенениенил-2)магнийиодида [48]. Кислоту (**37**) получают гидролизом 3-цианопроизводного (**38**), образующегося из соответствующего 3-бромпроизводного (схема 22) [43]. 2-Хлорметилселенофен (**39**) реагирует как типичный аллильный галогенид (см., например, схему 23) [49].



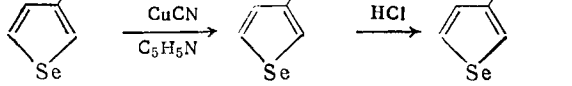
(20)

(**36**)



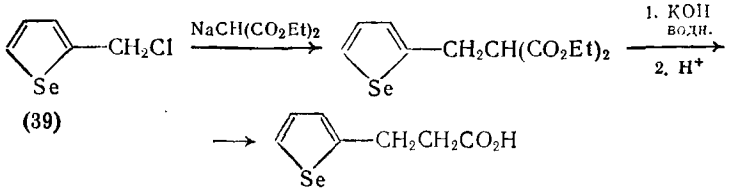
(21)

(**37**)



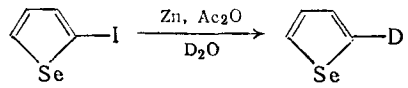
(22)

(**38**) (**37**)



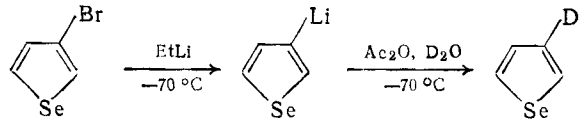
(**39**) (23)

Некоторые моно-, ди- и тетрадейтероселенофены [50] получают обменом иода на дейтерий при нагревании соответствующих иодселенофенов с оксидом дейтерия, цинковыми стружками и уксусным ангидридом. Этим методом получают 2-дейтеро- (**40**), 2,5-дидейтеро- и 2,3,4,5-тетрадейтероселенофены (схема 24), а 3-дейтероселенофен (**41**) — обработкой 3-селенениениллития оксидом дейтерия (схема 25).



(24)

(**40**)

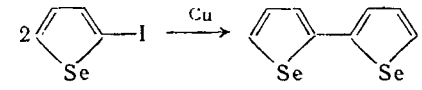


(25)

(**41**)

Константа скорости H—D-обмена α-дейтероселенофена в диметилсульфоксиде в присутствии *трет*-бутоксида лития при 25 °C равна $1{,}5 \cdot 10^{-4}$ л/(моль·с), в то время как скорость H—D-обмена для α-дейтеротиофена в тех же условиях равна $1{,}0 \cdot 10^{-4}$ л/(моль·с); таким образом, подвижность α-H в селенофене только немного выше, чем в тиофене [51].

При обработке 2-иодселенофена активированной медью образуется биселениенил (**42**) [52] (схема 26).

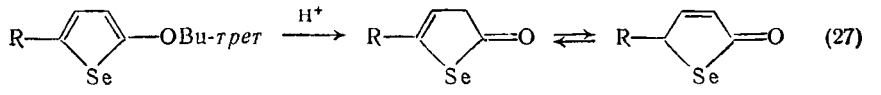


(26)

(**42**)

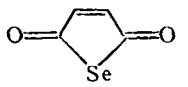
(6) Ди- и тетрагидроселенофены

При перегонке селенофенов типа (**43**; R = Me, CHO, Ac, SMe, OBu-*трет*) в присутствии *п*-толуолсульфокислоты образуются смеси 5-замещенных 2,3- и 2,5-дигидроселенофенонов-2 (**44**) и (**45**) [53] (схема 27). При обработке соединения (**43**; R = OBu-*трет*) кислотой получается 2,5-дигидроселенофендион-2,5 (**46**) — селеновый аналог малеинового ангидрида.



(27)

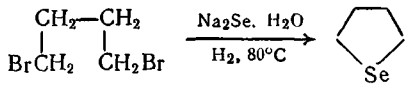
(**43**) (**44**) (**45**)



(**46**)

Селенолан (тетрагидроселенофен) (**48**) (т. кип. 135 °C) первоначально синтезирован взаимодействием 1,4-дибромбутана (**47**) с селенидом натрия в воде в атмосфере водорода (схема 28) [54].

Более удобный метод, исключающий необходимость проведения реакции в атмосфере водорода и применения металлического натрия для получения селенида натрия, состоит во взаимодействии дибромида (47) со смесью порошка селена, формальдегидсульфоксилата натрия (ронгалита), гидроксида натрия и воды [55] (схемы 29—31). Селенолан может быть также получен пропусканием тетрагидрофурана в токе селеноводорода над оксидом алюминия при 400 °С [56].



(28)

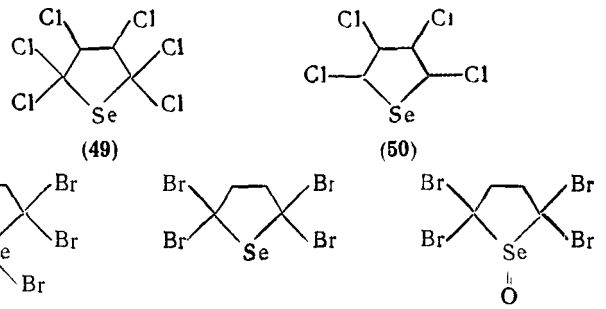
(47) (48)

$$HOCH_2SO_2^- + Se + 2HO^- \longrightarrow HOCH_2SO_3^- + Se^{2-} + H_2O \quad (29)$$

$$(47) + Se^{2-} \longrightarrow Br(CH_2)_4Se^- + Br^- \quad (30)$$

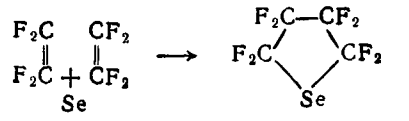
$$Br(CH_2)_4Se^- \longrightarrow (48) + Br^- \quad (31)$$

Селенофен реагирует с хлором в разных условиях, образуя ряд хлорированных тетрагидроселенофенов; например, с избытком хлора селенофен дает 2,2,3,4,5,5-гексахлорселенолан (49), а в сероуглероде при —15 °С получается 2,3,4,5-тетрахлорселенолан (50) [10]. Реакция селенофена с бромом в сероуглероде приводит к 1,1,2,2,5,5-гексабромселенолану (51), который при обработке водой дает смесь 2,2,5,5-тетрабромселенолана (52) и 2,2,5,5-тетрабромселеноланоксида-1 (53). 2,2,3,3,4,4,5,5-Октафторселенолан (54) получается непосредственно при взаимодействии тетрафторэтилена с селеном в присутствии иода под давлением при 250 °С (схема 32) [57].



(49) (50)

(51) (52) (53)

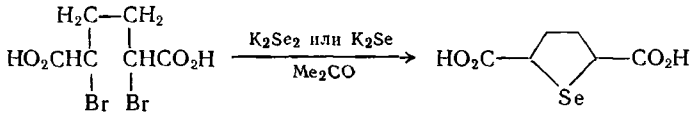


(32)

(54)

Селеноландикарбоновая-2,5 кислота (55), которая может существовать в *цис-* или *транс*-форме, получается при взаимодействии

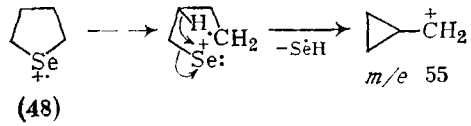
соответствующей α,α′-дибромадипиновой кислоты с диселенидом или моноселенидом калия (схема 33) [58]. *цис*-Изомер получают из *мезо*-α,α′-дибромадипиновой кислоты, а *транс*-изомер — из рацемической α,α′-дибромадипиновой кислоты. Последняя была разделена на антиподы в виде солей с бруцином или хинином [59].



(33)

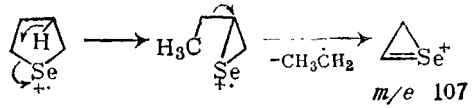
(55)

Масс-спектры селенолана (48) и тетрагидротиофена сильно различаются. В спектре тетрагидротиофена максимальный пик соответствует выбросу фрагмента с массой 28, а у селенолана он соответствует потере SeH и образованию заряженной частицы $C_4H_7^+$ (*m/e* 55) [61]. В спектре присутствуют также пики *m/e* 107 и 94 (схемы 34—36).

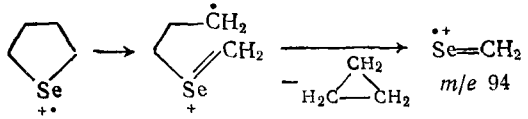


(34)

(48)

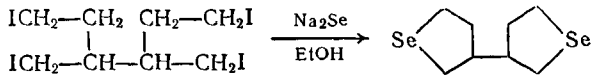


(35)



(36)

При кипячении 1,6-дииод-3,4-ди(иодметил)гексана (56) с селенидом натрия в абсолютном спирте в атмосфере азота получается 3,3′-биселенолан (октагидро-3,3′-биселенофен) (схема 37).



(37)

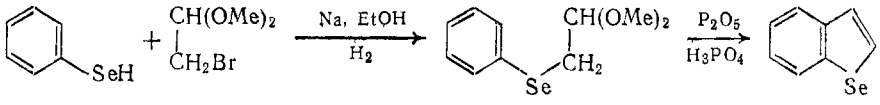
(56) (57)

19.3.2.3. Пятичленные гетероциклы с одним атомом селена, конденсированные с бензольным кольцом

(1) Бензо[b]селенофены и их синтез

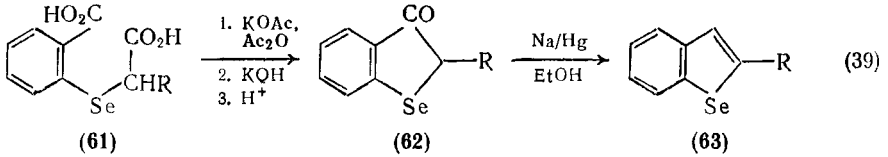
Общие методы синтеза бензо[*b*]селенофенов подобны методам, используемым для получения их фурановых и тиофеновых аналогов. Бензо[*b*]селенофен (60) (т. пл. 50—51 °С) получают циклиза-

цией ω-диметоксиэтилфенилселенида (**59**), образующегося при взаимодействии (в атмосфере водорода) фенилселенола (**58**) и бромацеталя в присутствии этоксида натрия (схема 38) [62]. Он образуется также при высокой температуре наряду с селенофеном при пропускании ацетилена над элементным селеном [63] или при пропускании стирола над катализатором ($Al_2O_3 - Cr_2O_3$) в присутствии паров диоксида селена [64].

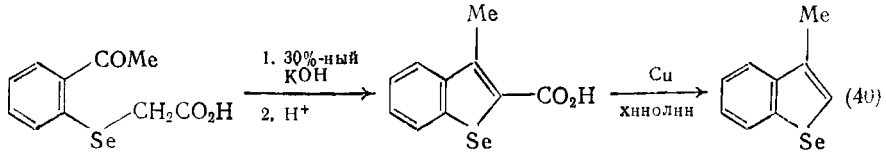


(**58**) (**59**) (**60**) (38)

Нагревание α-(2-карбоксифенилселено)пропионовой кислоты (**61**; R = Me) с безводным ацетатом калия и уксусным ангидридом при 115 °C и затем при 135—140 °C (после уменьшения выделения диоксида углерода) дает енолацетат, из которого при гидролизе гидроксидом калия и последующем подкислении получается 2,3-дигидро-2-метил-3-оксобензо[*b*]селенофен (**62**; R = Me). Незамещенный 2,3-дигидро-3-оксобензо[*b*]селенофен (**62**; R = H) может быть получен из (2-карбоксифенилселено)уксусной кислоты. Данные спектров поглощения и ЯМР показывают, что в нейтральных и кислых растворителях соединение (**62**; R = Me) существует, в основном, в кетоформе [65]. Для сравнения отметим, что сернистый аналог как в нейтральных, так и в кислых растворителях существует в енольной форме [66]. При восстановлении кетона (**62**; R = Me) амальгамой натрия в этаноле образуется 2-метилбензо[*b*]селенофен (**63**; R = Me) (схема 39) [67].



(**61**) (**62**) (**63**) (39)

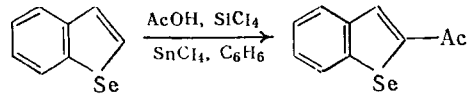


(**64**) (**65**) (**66**) (40)

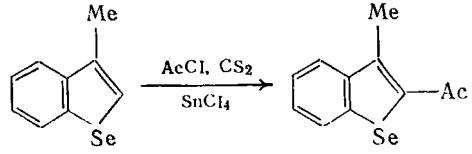
(2-Ацетилфенил)селеноуксусная кислота (**64**) со щелочью дает 3-метилбензо[*b*]селенофенкарбоновую-2 кислоту (**65**), при декарбоксилировании которой получается 3-метилбензо[*b*]селенофен (**66**) (схема 40) [68].

(2) Свойства бензо[b]селенофена и получение некоторых его производных

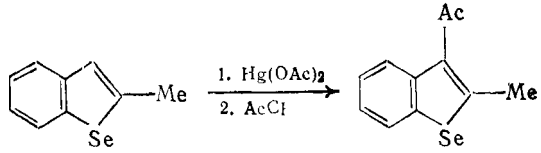
При ацетилировании бензо[*b*]селенофена (схема 41) получен 2-ацетилбензо[*b*]селенофен (**67**) [64], а не его 3-изомер *. Прямое ацетилирование 3-метилбензо[*b*]селенофена дает с умеренным выходом 2-ацетилпроизводное (**68**) (схема 42), а в случае 2-метилбензо[*b*]селенофена (**63**) соответствующее 3-ацетилпроизводное (**69**) получается с очень низким выходом. С умеренным выходом соединение (**69**) получают последовательной обработкой 2-метилбензо[*b*]селенофена ацетатом ртути и ацетилхлоридом (схема 43) [69].



(**60**) (**67**) (41)



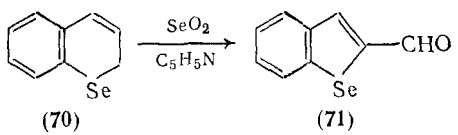
(**66**) (**68**) (42)



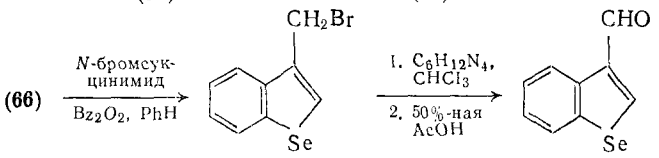
(**63**) (**69**) (43)

Ни бензо[*b*]селенофенкарбальдегид-2 (**71**), ни карбальдегид-3 (**73**) до сих пор не получены прямым формилированием бензо[*b*]селенофена. Альдегид (**71**) образуется при окислении селенохромена (2*H*-бензо[*b*]селенопирана) (**70**) диоксидом селена в кипящем пиридине (схема 44) [70] или при окислении диоксидом марганца продукта гидролиза перхлората селенохромилия (**140**) (см. разд. 19.3.2.6). Указанными методами могут быть получены и другие родственные карбальдегиды-2. Бензо[*b*]селенофенкарбальдегид-3 (**73**) получают из 3-метилбензо[*b*]селенофена (**66**), который действием *N*-бромсукцинимида превращают в 3-бромметилбензо[*b*]-селенофен (**72**), а последний по реакции Соммле — в альдегид (**73**) (схема 45) [68].

* В действительности, при ацетилировании, а также при бензоилировании бензо[*b*]селенофена образуются смеси 2- и 3-ацилзамещенных, соотношение которых может достигать 9 : 1 в пользу α-изомера (см.: *Trang Quang Minh, F. Mantcvani, P. Faller, L. Christiaens, M. Renson*, Bull. Soc. chim. France, **1972**, 3955).— *Прим. перев.*

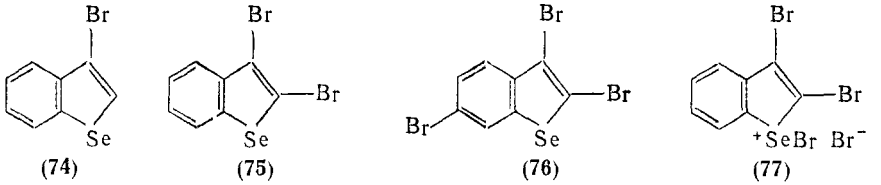


(70) (71) (44)

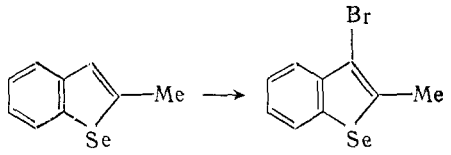


(72) (73) (45)

Бромирование бензо[*b*]селенофена приводит к смеси продуктов, из которой выделены 3-бром- (**74**), 2,3-дибром- (**75**), 2,3,6-трибромбензо[*b*]селенофены (**76**) и 1,3-дибромбензо[*b*]селениенилбромид (**77**) *. При реакции фенилацетилена с тетрабромидом селена получается смесь бромпроизводных (**74**) и (**75**). При бромировании 2-метил- (**63**) или 3-метилбензо[*b*]селенофена (**66**) происходит электрофильное замещение в свободных положениях 3 или 2 с образованием соответствующих 3-бром- (**78**) и 2-бром- (**79**) производных [69] (схемы 46, 47). Обработка 2-бром-3-метилбензо[*b*]селенофена (**79**) литием с последующей карбонизацией дает 3-метилбензо[*b*]селенофенкарбоновую-2 кислоту (**80**), получаемую также обработкой 3-метилбензо[*b*]селенофена (**66**) бутиллитием и сухим льдом (схема 48). 2-Метилбензо[*b*]селенофенкарбоновая-3 кислота (**81**) получается при выливании на сухой лед раствора реагента Гриньяра, полученного из 3-бром-2-метилбензо[*b*]селенофена (**78**) и магния в тетрагидрофуране (схема 49).

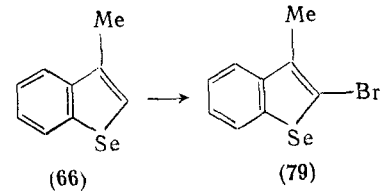


(74) (75) (76) (77)

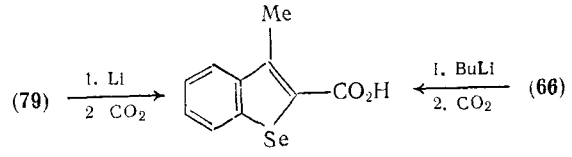


(63) (78) (46)

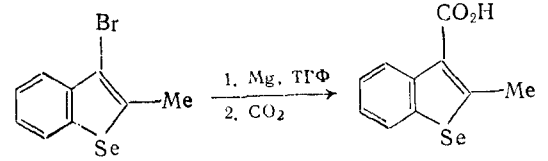
* Бромирование бензо[*b*]селенофена бромом в инертных растворителях приводит к преимущественному образованию 3-бромзамещенного (**74**). На первой стадии процесса в таких условиях образуется дибромид по атому селена (1,1-дибромбензо[*b*]селенофен), который далее бромируется по углеродным атомам. При бромировании в присутствии ацетата натрия, т. е. в условиях, которые, по-видимому, не способствуют образованию 1,1-дибромида, как и при ацилировании замещается преимущественно положение 2 (см. *Н. Н. Магдесиева, В. А. Вдовин*, ХГС, **1972**, 15; *Trang Quang Minh, L. Christiaens, M. Renson*, Bull. Soc. chim. France, **1974**, 2239). — *Прим. перев.*



(66) (79) (47)

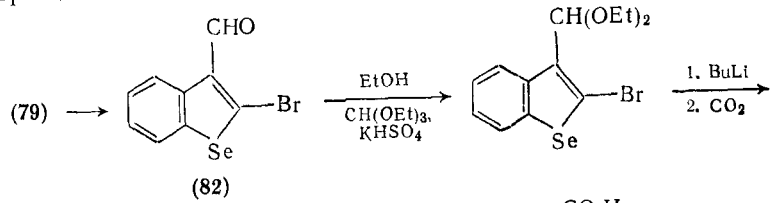


(80) (48)

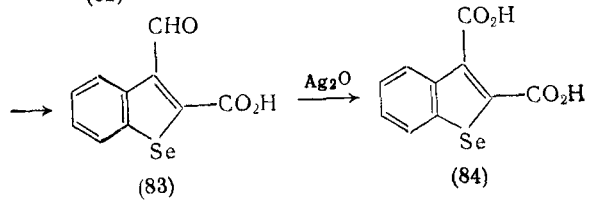


(78) (81) (49)

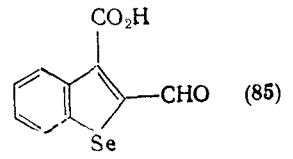
2-Бром-3-метилбензо[*b*]селенофен (**79**) подобно 3-метилбензо[*b*]селенофену (**66**) может быть превращен в 2-бромбензо[*b*]селенофенкарбальдегид-3 (**82**) и далее в альдегидокислоту (**83**), окислением которой оксидом серебра получается бензо[*b*[селенофендикарбоновая-2,3 кислота (**84**) (схема 50). Аналогично может быть получена 2-формилбензо[*b*]селенофенкарбоновая кислота (**85**) и превращена далее в дикарбоновую кислоту (**84**).



(82)

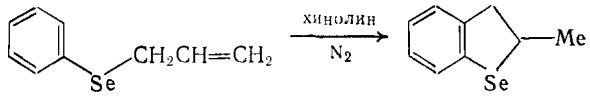


(83) (84) (50)



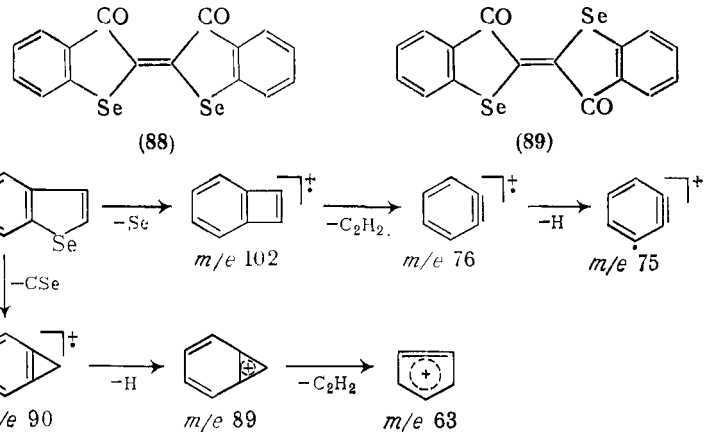
(85)

Кипячение аллилфенилселенида (**86**) в избытке хинолина в атмосфере сухого азота приводит к 2,3-дигидро-2-метилбензо[*b*]селенофену (**87**) (схема 51). Селенид (**86**) устойчив при температурах выше 200 °С и не превращается, например, в 2-аллилселенофенол или селенохроман, а также в продукт циклизации. Таким образом, рассматриваемая циклизация, по-видимому, отличается по механизму от классической перегруппировки Кляйзена [71].



(86) (87) (51)

2,3-Дигидро-3-оксобензо[*b*]селенофен при окислении трикалийгексацианоферратом в щелочном растворе дает смесь *цис*- и *транс*-селеноиндиго (**88**) и (**89**) [72]. Известно, что 2,3-дигидро-5-метил-3-оксобензо[*b*]селенофен в тех же условиях превращается в *транс*-селеноиндиго [73].



(52)

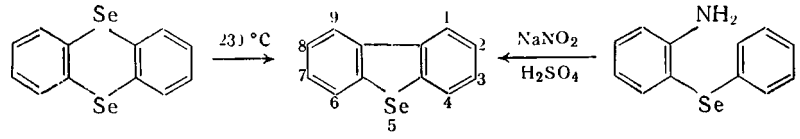
УФ-Спектр селенофена описан в работе [74]. Масс-спектрометрическое изучение бензо[*b*]селенофена и некоторых его производных показывает, что фрагментация этих соединений протекает по такой же схеме, как и у соответствующих бензо[*b*]тиофенов, однако бензо[*b*]селенофены относительно более лабильны, причем легко происходит отщепление атома селена (схема 52) [75].

19.3.2.4. Пятичленные гетероциклы с одним атомом селена, конденсированные с двумя бензольными кольцами

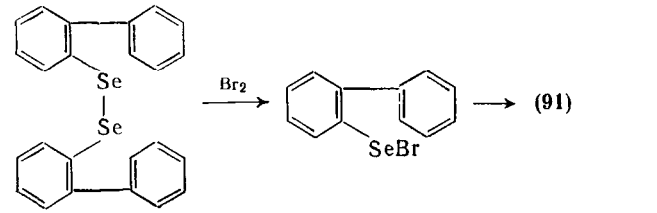
(1) Синтезы дибензоселенофенов (дифениленселенидов)

Дибензоселенофен (**91**) (т. пл. 78 °С) получают нагреванием селенантрена (**90**) над медной бронзой в атмосфере азота или из диазониевой соли, образующейся из 2-аминодифенилселенида (**92**)

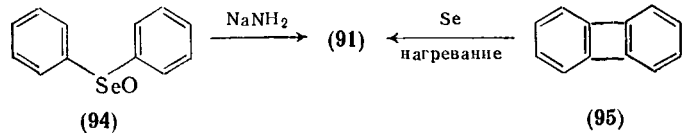
[76] (схема 53). Его получают также действием брома на бис(бифенилил-2)диселенид (**93**) (схема 54) [77], циклодегидратацией дифенилселеноксида (**94**) в присутствии амида натрия [78] или нагреванием бифенилена (**95**) с селеном (схема 55), причем в последнем случае он образуется как продукт включения [79].



(53)



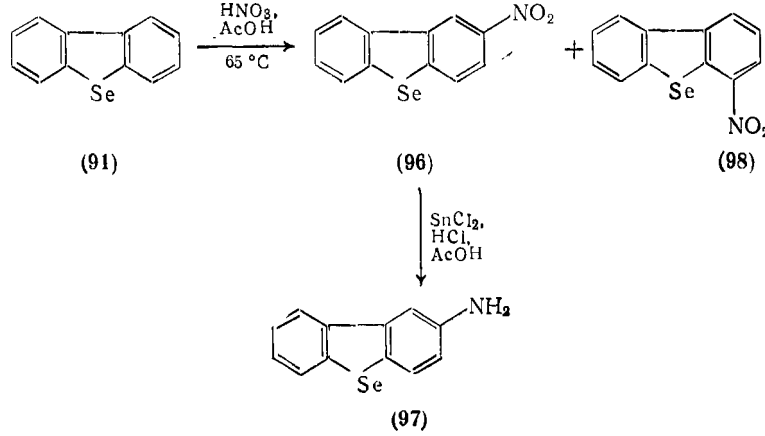
(54)



(55)

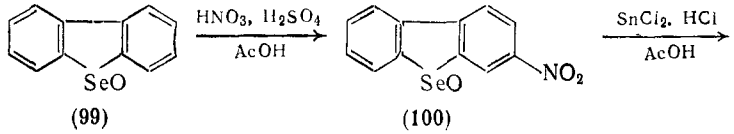
(2) Свойства дибензоселенофена и получение некоторых его производных

Дибензоселенофен нитруется главным образом в положение 2 с образованием 2-нитродибензоселенофена (**96**), восстановление которого дает 2-аминобензоселенофен (**97**) [80]. При нитровании образуется также 4-нитродибензоселенофен (**98**) [81] (схема 56).

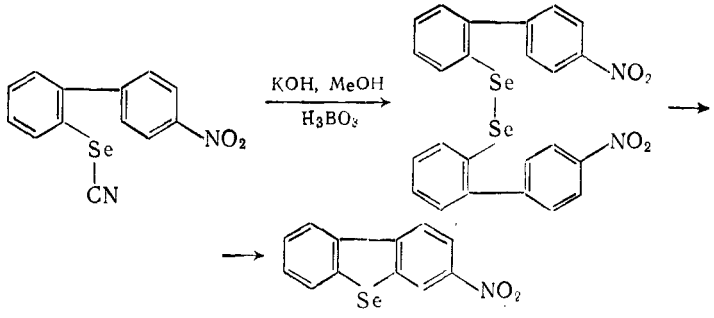


(56)

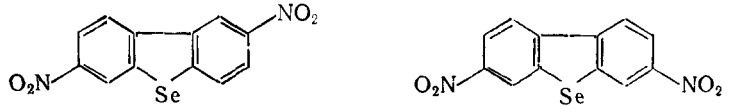
3-Нитродибензоселенофеноксид-5 (**100**) получают нитрованием дибензоселенофеноксида-5 (**99**) смесью азотной, серной и уксусной кислот при 0—10 °С. При его восстановлении образуется 3-аминодибензоселенофен (**101**) (схема 57) [82]. Аналогично протекает нитрование дибензотиофена и его 5-оксида. Осуществлен синтез 3-нитродибензоселенофена (**102**) [83] (схема 58; см. также схему 54). Тем же путем, исходя из 2-селеноцианато-5,4′- и -4,4′-динитробифенилов, могут быть получены 2,7- и 3,7-динитродибензоселенофены (**103**) и (**104**).



(99) (100) (101) (57)

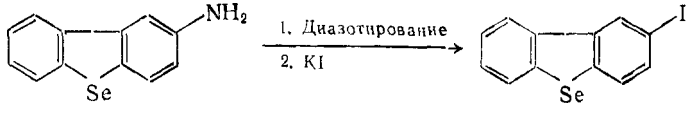


(102) (58)



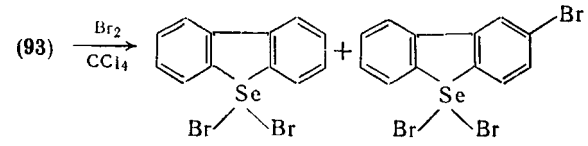
(103) (104)

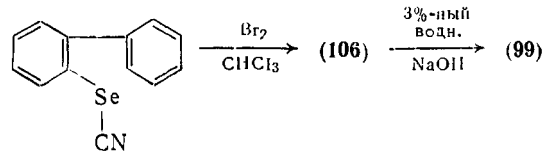
2-Иоддибензоселенофен (**105**) получен диазотированием 2-аминодибензоселенофена (**97**) и последующей обработкой образующегося продукта иодидом калия [84] (схема 59).



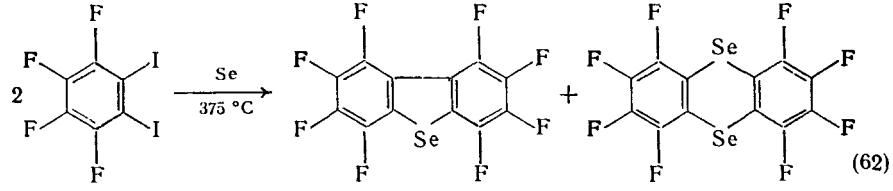
(97) (105) (59)

Прямое бромирование бис(бифенилил-2)диселенида (**93**) [77] приводит к смеси дибензоселенофендибромида (**106**) и 2-бромдибензоселенофендибромида (**107**) (схема 60). Дибромид (**106**) получается с хорошим выходом при добавлении брома к раствору 2-селеноцианатобифенила (**108**) [85]. Обработка (**106**) 3%-ным водным раствором гидроксида натрия дает дибензоселенофеноксид-5 (**99**) (схема 61), который получается также окислением дибензоселенофена 40%-ной перуксусной кислотой в уксусной кислоте [77].

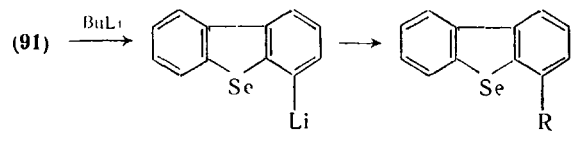




При нагревании селена и 1,2-диодтетрафторбензола (**109**) в запаянной трубке при 375 °С наряду с ожидаемым селенантреном (**111**) образуется небольшое количество октафтордибензоселенофена (**110**), возникающего в результате непосредственного соединения циклов [86] (схема 62).



Дибензоселенофен (**91**) при взаимодействии с бутиллитием металлируется, причем наиболее вероятным направлением атаки является положение 4 с образованием дибензоселениениллития (**112**). Литиевое соединение при обработке иодом, диметилсульфатом или диоксидом углерода дает соответственно 4-иод- (**113**; R = I), 4-метилдибензоселенофены (**113**; R = Me) и дибензоселенофенкарбоновую-4 кислоту (**113**; R = CO_2H) [87] (схема 63).

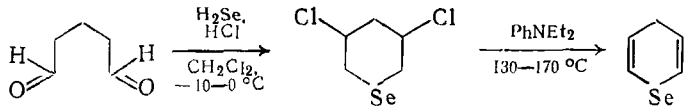


19.3.2.5. Шестичленные гетероциклы с одним атомом селена

(1) Селенопираны

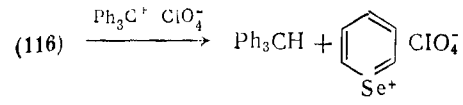
4*H*-Селенопиран (**116**) представляет собой жидкость, неустойчив. Его получают из глутарового альдегида (**114**). Взаимодействие альдегида (**114**) с хлороводородом и селеноводородом в дихлорметане дает 2,6-дихлорселенан (2,6-дихлортетрагидроселенопиран) (**115**), дегидрохлорирование которого диэтиланилином приводит к 4*H*-селенопирану [88] (схема 64).

Обработка 4*H*-селенопирана (**116**) подходящим окислителем, например трифенилметилперхлоратом, приводит к образованию взрывающегося при 228 °С перхлората селенопирилия (перхлорат селенинния) (**117**) (схема 65) [88, 89]. Неустойчивы также бромид и гексахлороплатинат бис(селенопирилия); последний разлагается при 210 °С. Перхлораты селенопирилия (**119**; R = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, R^1 = H, Me, Ph) были получены циклизацией соответствующих 1,5-дикетонов (**118**) хлороводородом и селеноводородом с последующей обработкой хлорной кислотой в уксусной кислоте [90] (схема 66).



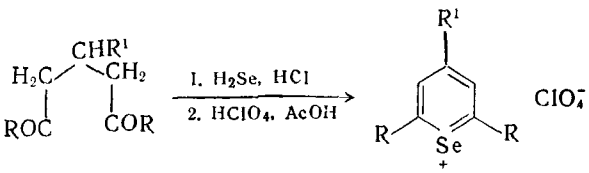
(64)

(114) (115) (116)



(65)

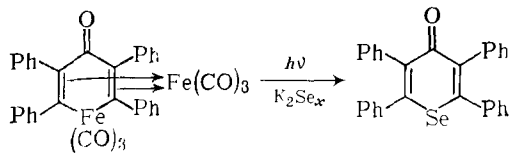
(116) (117)



(66)

(118) (119)

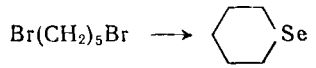
Фотолиз комплекса (**120**) в присутствии полиселенида калия приводит к 2,3,5,6-тетрафенил-4*H*-селенопиранону-4 (**121**) [91] (схема 67).



(67)

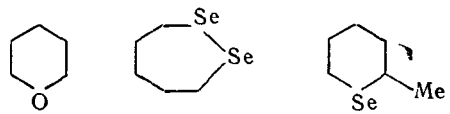
(120) (121)

Насыщенный шестичленный гетероцикл, содержащий один атом селена, называют селенаном (тетрагидроселенопираном) (**123**). Он образуется при реакции 1,5-дибромпентана (**122**) с селенидом натрия в этаноле (схема 68) [92]. Селенан может быть получен также взаимодействием дибромпентана (**122**) со смесью порошка селена, формальдегидсульфоксилата натрия, гидроксида натрия и воды («селенид натрия») [55], пропусканием оксана (**124**) и селеноводорода над оксидом алюминия при 400 °С [56] или нагреванием соединения, которое раньше считали 1,2-диселенепаном (**125**) [92], а теперь рассматривают как его низкомолекулярный полимер — поли(диселенопентаметилен) [93]. Аналогично, поли(диселеногексаметилен) дает при нагревании 2-метилселенан (**126**) [94].



(68)

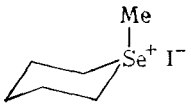
(122) (123)



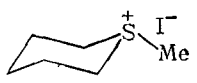
(124) (125) (126)

(2) Селенаны (тетрагидроселенопираны)

Селенан (**123**) легко реагирует с хлором, бромом или иодом с образованием соответствующего 1,1-дигалогенида [92]. Показано, что 1,1-дибромид существует в виде тригональной бипирамиды, а 1,1-дииодид — в виде молекулярного комплекса [95]. Взаимодействие селенана с метилиодидом приводит к иодиду 1-метилселенания (**127**), а при его нагревании в запаянной трубке с 1 или 2 экв 30 %-ного пероксида водорода получаются соответственно 1-оксид или 1,1-диоксид. С помощью спектроскопии ЯМР было показано преимущественно аксиальное расположение кислорода в 1-оксиде и протона в 1-протонированном селенане. Доля аксиального изомера в селеноноксиде-1 больше (84 %), чем у тианоксида-1 (62 %), так как в случае более длинной связи углерод — селен 1,3- и 1,5-взаимодействия ослаблены. По той же причине метильная группа в соединении (**127**) находится почти полностью в аксиальном положении, в то время как в иодиде 1-метилтиания (**128**) — почти полностью в экваториальном [96].

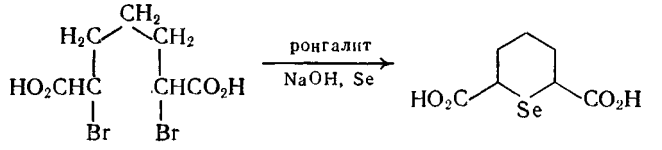


(127)

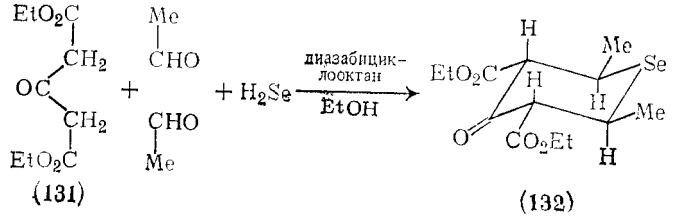


(128)

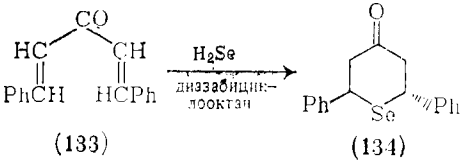
Взаимодействие α,α'-дибромпимелиновой кислоты (**129**) с селенидом натрия приводит к селенандикарбоновой-2,6 кислоте (**130**) [97] (схема 69). Таким путем из *мезо*-дибромпимелиновой кислоты получают *цис*-изомер кислоты (**130**), а из ее (±)-формы — (±)-*транс*-изомер. Последний может быть разделен на оптические антиподы в виде хининовых или бруциновых солей. При конденсации диэтилового эфира ацетондикарбоновой кислоты (**131**), ацетальдегида и селеноводорода в этаноле в присутствии 1,4-диазобицикло[2.2.2]октана (ДБО) образуется диэтиловый эфир 2,6-диметил-4-оксоселенандикарбоновой-3,5 кислоты (**132**) (схема 70). С помощью спектроскопии ЯМР показано взаимное *цис*-расположение двух метильных групп в соединении (**132**), а также двух этоксикарбонильных групп [98]. Обнаружено также, что предпочтительной конформацией (**132**) является форма кресла с экваториальными заместителями при С-2, С-3, С-5 и С-6. При реакции непредельного кетона — 3-оксо-1,5-дифенилпентадиена-1,4 (**133**) с селеноводородом в присутствии 1,4-диазобицикло[2.2.2]октана образуется *транс*-2,6-дифенилселенанон-4 (**134**) [99] (схема 71).



(129) (130) (69)



(131) (132) (70)



(133) (134) (71)

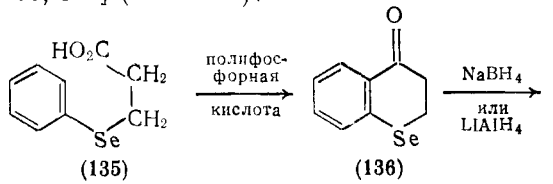
19.3.2.6. Шестичленные гетероциклы с одним атомом селена, конденсированные с бензольным кольцом

Названия этих соединений образуются из названий родственных кислородсодержащих гетероциклов; например, 2*H*-хромену соответствует 2*H*-селенохромен (**138**), а хроману — селенохроман (**154**). Поскольку эти тривиальные названия являются общеупотребительными и их применение пока еще допускается правилами

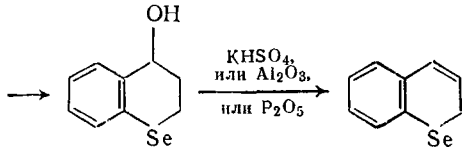
IUPAC, они будут использоваться и в этом разделе. Систематическими названиями являются 2*H*-бензоселено[*b*]пиран и дигидробензоселено[*b*]пиран, а также 2*H*-1-бензоселенопиран и дигидро-1-бензоселенопиран (последние названия употребляются чаще).

(1) Селенохромен, селенохроман и некоторые производные

2*H*-Селенохромен (**138**) образуется при дегидратации селенохроманола-4 (**137**), получаемого восстановлением селенохроманона-4 (**136**) — продукта циклизации β-фенилселеноропионовой кислоты (**135**) [100, 101] (схема 72).

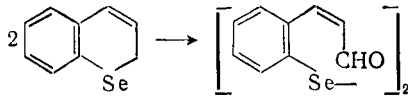


(135) (136)

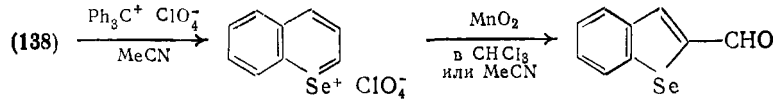


(137) (138) (72)

2*H*-Селенохромен (**138**) при окислении триоксидом хрома в пиридине дает небольшое количество диселенида (**139**) [69] (схема 73), а при действии трифенилметилперхлората в ацетонитриле превращается в селенохромилийперхлорат (бензоселенопирилий- или бензоселенинийперхлорат) (**140**) [100], который окисляется диоксидом марганца в кипящем хлороформе или ацетонитриле до бензо[*b*]селенофенкарбальдегида-2 (**141**) [69, 102] (схема 74).



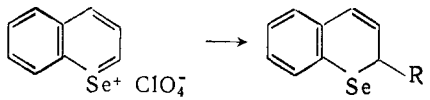
(138) (139) (73)



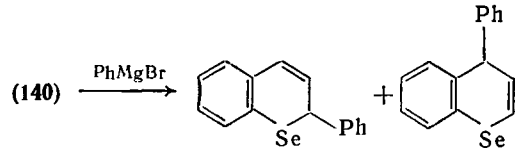
(140) (141) (74)

Нуклеофилы, например тиофенол или селенофенол, атакуют перхлорат селенохромилия (**140**) в положение 2 с образованием соответствующих 2-замещенных селенохроменов (**142**; R = PhS или PhSe) [103] (схема 75). При реакции с фенилмагнийбромидом перхлорат (**140**) дает смесь 2-фенил-2*H*-селенохромена (**143**) и 4-фенил-4*H*-селенохромена (**144**) (схема 76). Катионы 2- или 4-арилселенохромилия реагируют с нуклеофилами независимо от природы

последних только по незамещенному активному положению, причем наличие электронодонорных или электроноакцепторных групп в арильном заместителе не влияет на направление реакции [104].

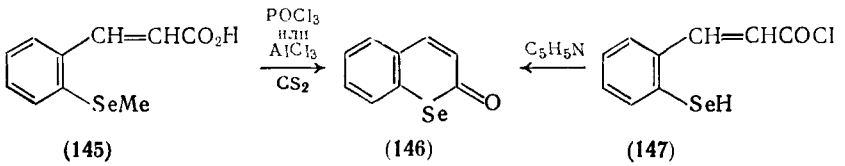


(140) (142) (75)

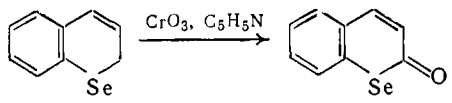


(140) (143) (144) (76)

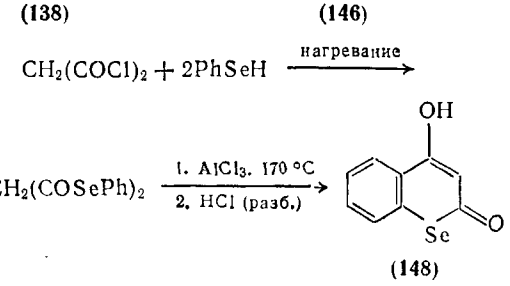
Селенокумарины, включая незамещенный селенокумарин (**146**), получают циклизацией соответствующей 2-(метилселено)коричной кислоты (**145**) в присутствии оксид-трихлорида фосфора (фосфорилхлорида) или хлорида алюминия в сероуглероде, либо циклизацией хлорангидрида селенокоричной кислоты (**147**) в пиридине [105, 106] (схема 77). Они образуются также при селективном окислении селенохроменов (**138**) триоксидом хрома в пиридине [105] (схема 78). 4-Гидроксиселенокумарин (**148**) может быть получен из дихлорангидрида малоновой кислоты и селенофенола (схема 79) [107]. Некоторые 3-алкил- и 3-арил-4-гидроксиселенокумарины получены взаимодействием селенофенов с замещенной малоновой кислотой в полифосфорной кислоте [108].



(145) (146) (147) (77)

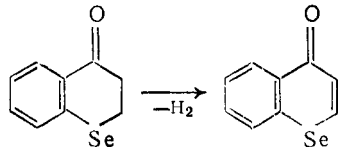


(138) (146) (78)

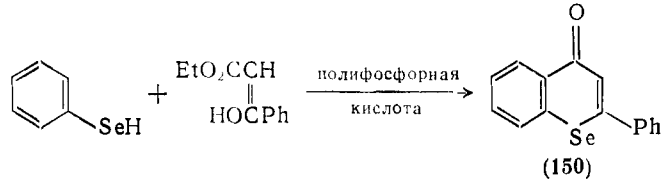


(148) (79)

Дегидрирование селенохроманона-4 (**136**) до селенохромона (**149**) можно осуществить действием трифенилметилперхлората [100] или хлоранила (схема 80) [101]. Селенохромон может быть получен также окислением селенохромена (**138**) диоксидом селена [69]. Некоторые селенохромоны и селенофлавоны (2-фенилселенохромоны) (**150**) с заместителями в обоих или в одном из конденсированных циклов синтезированы из соответствующих селенофенолов и ацилуксусных эфиров в полифосфорной кислоте [109] (схема 81).

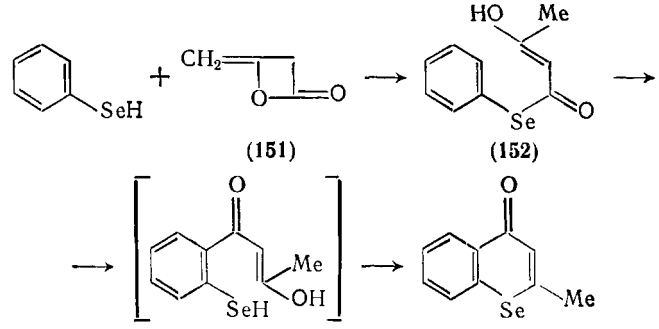


(136) (149) (80)

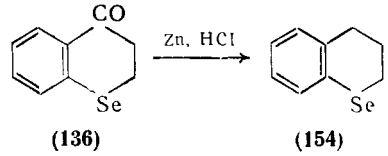


(150) (81)

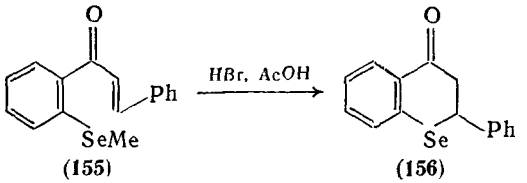
Интересная реакция, приводящая к 2-метилселенохромону (**153**), протекает при взаимодействии селенофенола с дикетеном (**151**). Первая стадия проводится в присутствии *п*-толуолсульфокислоты; образующийся продукт (**152**) при обработке полифосфорной кислотой перегруппировывается и циклизуется (схема 82) [110]. Процесс можно довести до конца без выделения промежуточного продукта, добавляя реагенты непосредственно к полифосфорной кислоте.



(151) (152) (153) (82)



(136) (154) (83)

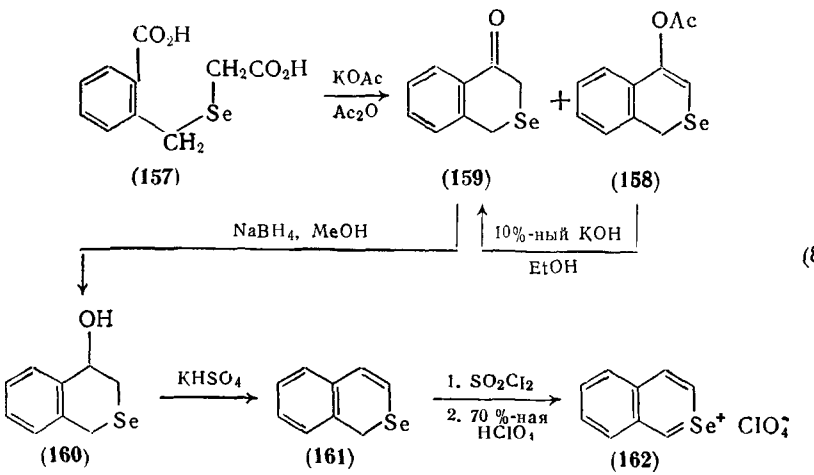


(155) (156) (84)

Восстановление по Клемменсену селенохроманона-4 (**136**) дает селенохроман (**154**) [101] (схема 83), а восстановление по Кижнеру — Вольфу — Хуанг-Минлону приводит к смеси селенохромана (**154**) и 2-метил-2,3-дигидробензо[*b*]селенофена (**87**) [111]. Селенофлаванон (**156**) получают кипячением 2-(β-фенилакрилоил)метилселенобензола (**155**) в уксусной кислоте, насыщенной бромоводородом (схема 84) [112].

(2) Изоселенохромен и некоторые его производные

Изоселенохроманон-4 (**159**) получается при кипячении 2-карбоксибензилселеноуксусной кислоты (**157**) и ацетата калия в уксусном ангидриде с последующим гидролизом 10%-ным спиртовым раствором гидроксида калия енолацетата (**158**), образующегося в смеси с изоселенохроманоном (**159**). При восстановлении изоселенохроманона получается изоселенохроманол-4 (**160**); дегидратация соединения (**160**) приводит к изоселенохромену (**161**), обработка которого сульфурилхлоридом и далее хлорной кислотой дает перхлорат изоселенохромилия (**162**) (схема 85).



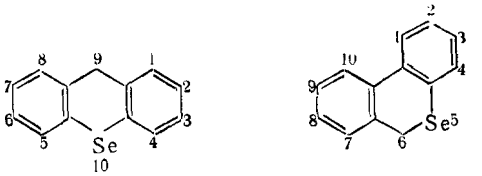
(157) (159) (158) (85)

(160) (161) (162)

19.3.2.7. Шестичленные гетероциклы с одним атомом селена, конденсированные с двумя бензольными кольцами

Названия линеарно конденсированных соединений, включающих гетероцикл и два бензольных кольца, производят от родственного кислородсодержащего гетероцикла ксантена. Родоначальное

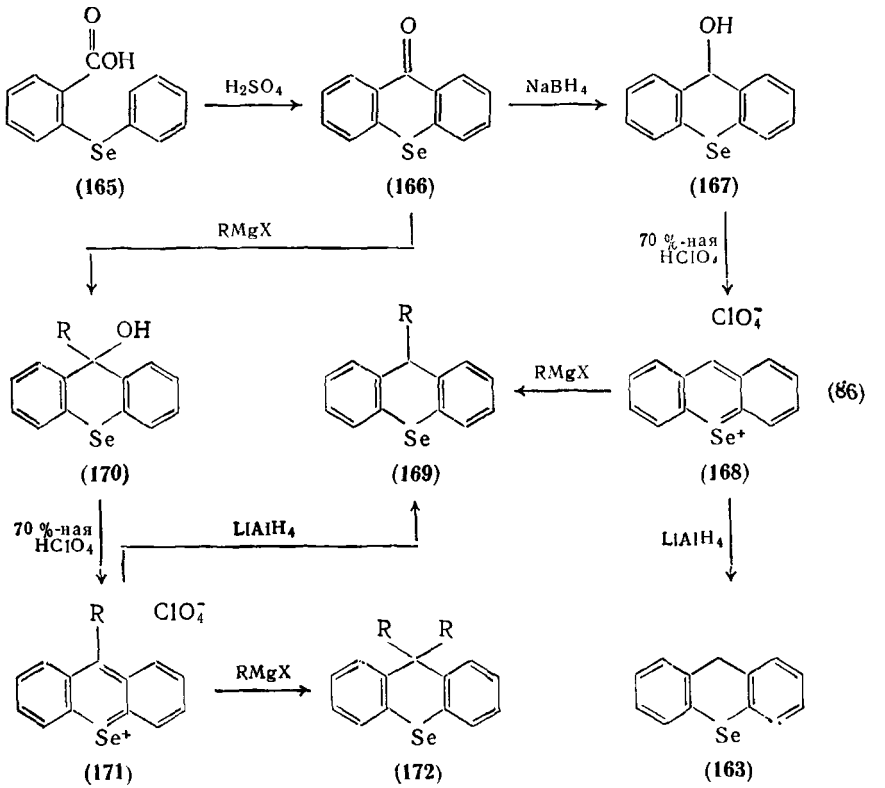
соединение этого класса называют селеноксантеном (**163**). Названия ангулярно конденсированных соединений производят от селенопирана, например 6*H*-дибензо[*b*,*d*]селенопиран (**164**).



(163) (164)

(1) Селеноксантен, селеноксантон и родственные соединения

Методы получения соединений этого ряда аналогичны методам, применяемым для синтеза родственных кислородсодержащих соединений. Ключевым исходным веществом является селеноксантон (селеноксантенон-9) (**166**) — продукт циклизации 2-(фенилселено)-бензойной кислоты (**165**) [114]. Селеноксантон (**166**) при восстановлении борогидридом натрия дает селеноксантгидрол (селеноксантенол) (**167**), обработка которого хлорной кислотой при 40 °C



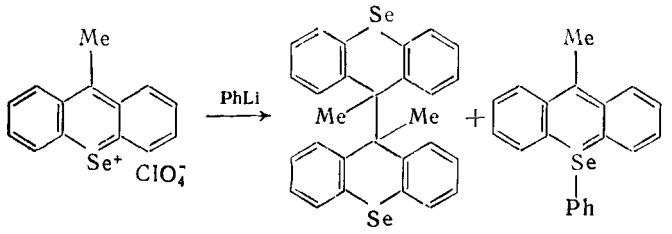
(165) (166) (167)

(170) (169) (168) (86)

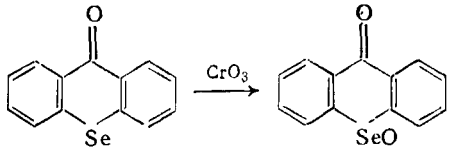
(171) (172) (163)

приводит к перхлорату селеноксантилия (**168**); восстановление (**168**) алюмогидридом лития дает селеноксантен (**163**). С почти количественным выходом селеноксантен получается при нагревании селеноксантона с красным фосфором и дымящей иодоводородной кислотой [115]. Взаимодействие соли (**168**) с реагентом Гриньяра, например метил- или фенилмагнийгалогенидом, приводит к 9-замещенному селеноксантену (**169**; R = Me, Ph) [116]. Соединение (**169**) может быть получено также реакцией селеноксантона (**166**) с соответствующим реагентом Гриньяра, последующей обработкой образующегося спирта (**170**) хлорной кислотой и восстановлением получающегося при этом перхлората селеноксантилия (**171**). Обработка соли (**171**) реагентом Гриньяра приводит к 9,9-дизамещенному селеноксантену (**172**) (схема 86).

Реакция соли 9-метилселеноксантилия (**173**) с фениллитием (избыток) дает смесь 9,9′-диметил-9,9′-биселеноксантила (**174**) и 9-метил-10-фенил-10-селенаантрацена (**175**) [117] (схема 87), в то время как из перхлората 9-фенилселеноксантилия в тех же условиях образуется только 9,10-дифенил-10-селенаантрацен. Производные селенаантрацена очень устойчивы к нагреванию, к действию света и кислорода, однако окислением селеноксантона (**166**) триоксидом хрома может быть получен оксид селеноксантона-10 (**176**) (схема 89) [118].



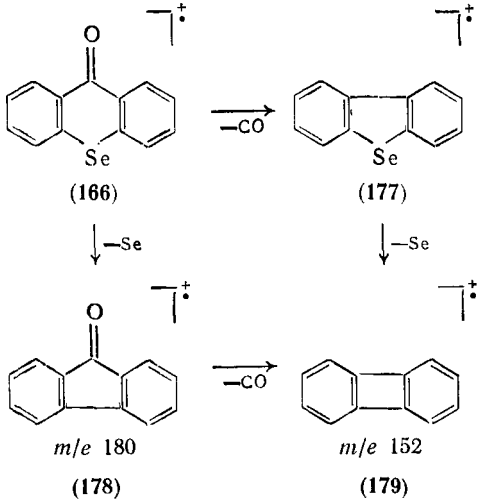
(**173**) (**174**) (**175**) (87)



(**166**) (**176**) (88)

Характерной особенностью масс-спектра селеноксантона (**166**) является наличие сигналов частиц, образующихся в результате декарбонилирования, например сигнала ион-радикала дибензо[*b*,*d*]селенофена (**177**). Другой принципиальный тип фрагментации приводит к образованию ион-радикала флуоренона (**178**) и известного

продукта его разложения — ион-радикала бифенилена (**179**) (схема 89) [75].

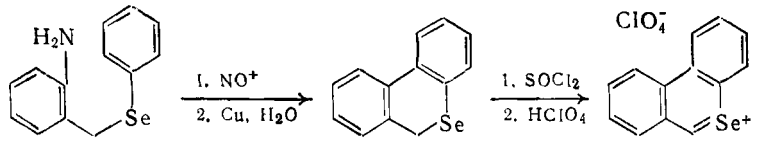


(**166**) (**177**) (89)

(**178**) (**179**)

(2) 6H-Дибензо[b, d]селенопиран

Соединение с ангулярным типом конденсации, 6*H*-дибензо[*b*,*d*]селенопиран (**164**), может быть получено из 2-аминобензилфенилселенида (**180**) по реакции Пшорра, которая включает диазотирование аминогруппы и последующее замыкание цикла [119] (схема 90). При обработке тионилхлоридом и далее хлорной кислотой происходит гладкое окисление дибензоселенопирана (**164**) до перхлората дибензо[*b*,*d*]селенопирилия (**181**), который быстро разлагается на воздухе.

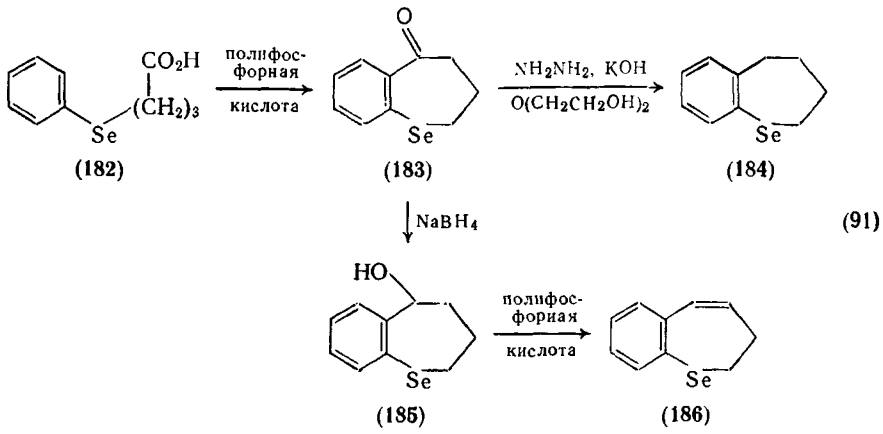


(**180**) (**164**) (**181**) (90)

19.3.2.8. Семичленные гетероциклы с одним атомом селена, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами

Бензоселенепинон-5 (гомоселенохроманон-5) (**183**) получают подобно селенохроману внутримолекулярной конденсацией 4-фенилселеномасляной кислоты (**182**) [101, 120]. Восстановление кетона (**183**) по Кижнеру — Вольфу дает бензоселенепан (**184**), в то время как восстановление борогидридом натрия приводит к бензо-

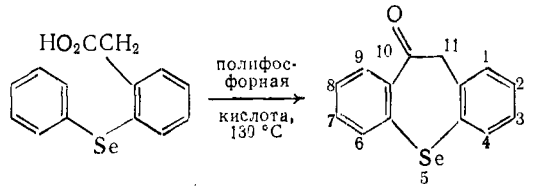
селенепанолу-5 (185), при дегидратации которого получается 2,3-дигидробензоселенепин (186) (схема 91) [121].



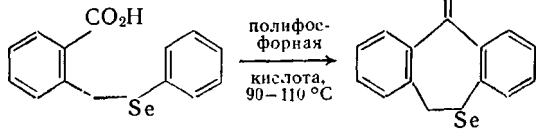
(182) (183) (184) (185) (186)

(91)

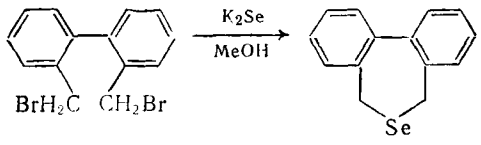
10,11-Дигидродибензо[*b*,*f*]селенепинон-10 (188) является главным продуктом циклизации 2-фенилселенофенилуксусной кислоты (187) [120] (схема 92), аналогичной описанной выше циклизации кислоты (182). Подобным образом из 2-карбоксибензилфенилселенида (189) можно получить 6,11-дигидробензо[*b*,*e*]селенепинон-11 (190) (схема 93) [122]. Из 2,2′-бис(бромметил)бифенила (191) и селенида калия может быть получен 5,7-дигидродибензо[*c*,*e*]селенепин (192) (схема 94) [123].



(187) (188) (92)



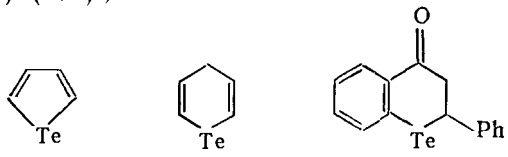
(189) (190) (93)



(191) (192) (94)

19.3.3. ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ АТОМОМ ТЕЛЛУРА

Название родоначального соединения с пятичленным циклом, содержащим один атом теллура, образуется заменой «тио» в названии аналогичного содержащего серу соединения на «теллуро»; так, «тиофену» соответствует «теллурофен» (193). Названия соединений, содержащих шестичленный цикл с одним атомом теллура, образуются присоединением приставки «теллуро» к названию родственного гетероцикла, содержащего один атом кислорода: например, 4*H*-теллуропиран (194) и 2-фенилтеллурохроманон-4 (теллурофлаванон) (195).



(193) (194) (195)

С целью изучения возможности использования в качестве бактерицидных и бактериостатических средств получены разнообразные циклические соединения теллура.

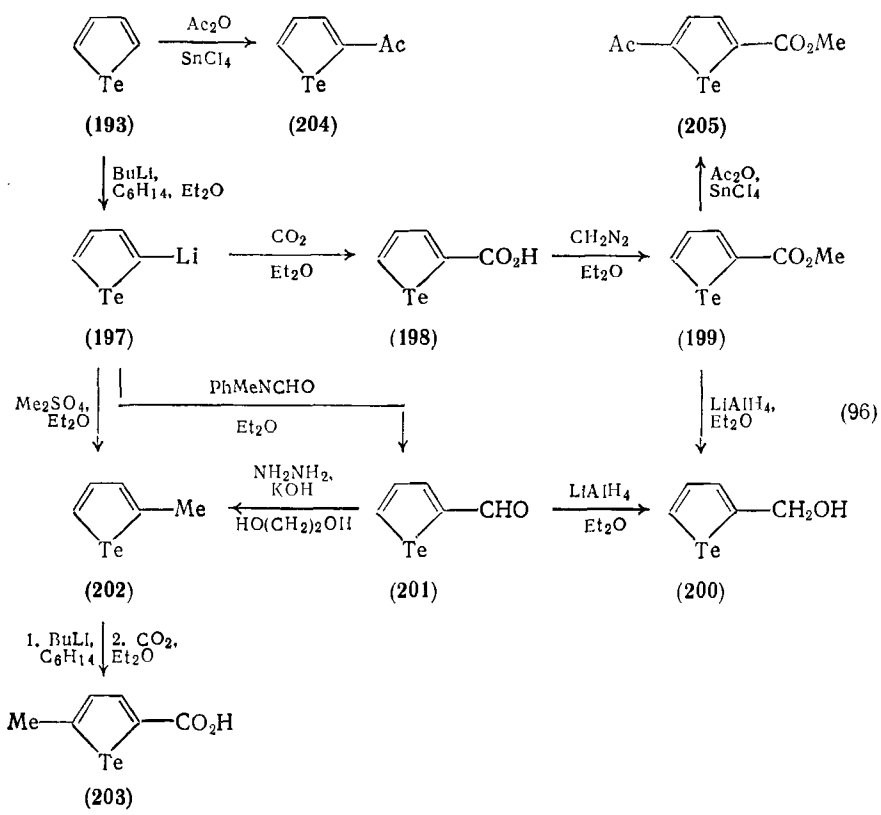
19.3.3.1. Пятичленные гетероциклы с одним атомом теллура

Теллурофен (193) образуется при реакции бутадиина (196) с теллуридом натрия (схема 95), однако чтобы получить хоть какое-то количество продукта, требуется строго соблюдать ряд условий [124]: (1) должно быть исключено воздействие влаги и кислорода; (2) поскольку бутадиин очень легко окисляется и полимеризуется, его необходимо сразу после получения пропускать в метанольный раствор теллурида натрия; (3) для получения теллурида натрия необходим безводный, не содержащий железа жидкий аммиак; (4) следует использовать металлический серый теллур, поскольку с аморфным или частично окисленным теллуром реакция не идет.

$$\underset{(196)}{HC{\equiv}C{-}C{\equiv}CH} \xrightarrow{Na_2Te,\ MeOH} (193) \qquad (95)$$

Некоторые производные теллурофена синтезированы непосредственно из соответствующих замещенных бутадиинов, однако этот подход имеет только ограниченное применение [17, 125], и впоследствии ряд производных был получен из теллурофена с помощью классических реакций замещения [124]. Металлирование теллурофена (193) *н*-бутиллитием и последующая карбонизация приводят к теллурофенкарбоновой-2 кислоте (198), которая может быть превращена в метиловый эфир (199) и затем в 2-гидроксиметилтеллурофен (200); последний получают также восстановлением теллурофенкарбальдегида-2 (201), приготовленного металлированием

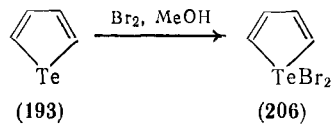
теллурофена с последующей обработкой *N*-метилформанилидом (схема 96).



(Теллурофенил-2)литий (**197**) при алкилировании диметилсульфатом дает смесь 2-метилтеллурофена (**202**), неизмененного теллурофена (**193**) и следов соединения, которому приписана структура 3-метилтеллурофена. 2-Метилтеллурофен (**202**) получен также восстановлением альдегида (**201**) по Кижнеру — Вольфу. 2-Метилтеллурофен металлируется в положение 5, что позволяет после карбонизации получить 5-метилтеллурофенкарбоновую-2 кислоту (**203**).

Реакция Фриделя — Крафтса теллурофена (**193**) с уксусным ангидридом в присутствии хлорида олова(IV) приводит к 2-ацетилтеллурофену (**204**), а ацетилирование метилового эфира теллурофенкарбоновой-2 кислоты дает метиловый эфир 5-ацетилтеллурофенкарбоновой-2 кислоты (**205**).

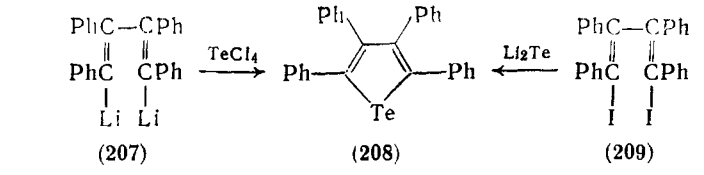
Из приведенных реакций видно, что теллурофен имеет типичный гетероароматический пятичленный цикл, который подвергается электрофильному и нуклеофильному замещению, причем положение 2 более реакционноспособно, чем положение 3. Однако свойства теллурофена сильно отличаются от свойств фурана, тиофена и селенофена. Теллурофен очень чувствителен к действию минеральных кислот, а с галогенами образует 1,1-дигалогенпроизводные, например 1,1-дибромтеллурофен (**206**) (схема 97). Нитрование теллурофена с использованием азотной и уксусной кислот в обычных условиях не дает желаемых продуктов, попытки превратить ацетильную группу метилового эфира 5-ацетилтеллурофенкарбоновой-2 кислоты (**205**) в карбоксильную группу с помощью галоформной реакции также были безуспешны. Алкилирование и арилирование (теллурофенил-2)лития этилбромидом и бромбензолом, соответственно, дали неудовлетворительные результаты.



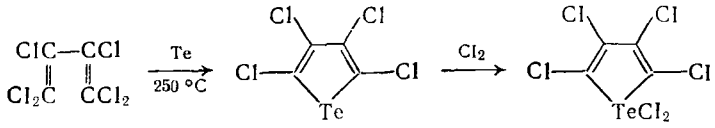
(97)

В спектре ПМР теллурофена имеются два мультиплета с τ 1,13 и 2,22; по аналогии со спектрами фурана, тиофена и селенофена мультиплет, находящийся в более слабом поле, отнесен к протонам в положениях 2 и 5, а другой — к 3- и 4-протонам [126]. Анализ спектров замещенных теллурофенов проводится легко из-за больших различий в химических сдвигах α- и β-протонов; известные для замещенных теллурофенов константы спин-спинового взаимодействия кольцевых протонов не очень сильно зависят от заместителей. Константы взаимодействия $J_{2,3}$ и $J_{3,4}$ увеличиваются при переходе от фурана к теллурофену в соответствии с уменьшением электроотрицательности гетероатома и с изменением угла между связями с этими протонами и углерод-углеродной связью. Электроноакцепторный заместитель в положении 2 смещает сигнал кольцевого протона в более слабое поле, в то время как электронодонорный заместитель смещает сигнал в сильное поле. Наибольший сдвиг благодаря действию электронных факторов и эффекта анизотропии наблюдается для сигнала протона в положении 3 [124]. Эти наблюдения согласуются с соответствующими данными для производных фурана [127] и тиофена [128].

Взаимодействие 1,4-дилитийтетрафенилбутадиена (**207**) с тетрахлоридом теллура или 1,4-диодтетрафенилбутадиена (**209**) с теллуридом лития приводит к тетрафенилтеллурофену (**208**) [17, 125] (схема 98). При встряхивании гексахлорбутадиена (**210**) с порошкообразным теллуром образуется тетрахлортеллурофен (**211**); получающийся при этом в качестве побочного продукта тетрахлорид теллура необходимо удалить перед перегонкой, отмывая его хлороводородной кислотой. Последующее хлорирование соединения (**211**) приводит к гексахлортеллурофену (**212**) (схема 99). При восстановлении гексахлортеллурофена (**212**) или 1,1-дибромтеллурофена (**206**) бисульфитом натрия образуются соответствующие теллурофены (**211**) и (**193**).

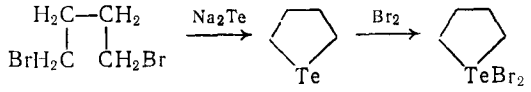


(207) (208) (209) (98)



(210) (211) (212) (99)

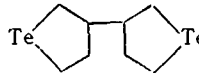
Насыщенное пятичленное циклическое соединение тетрагидротеллурофен (теллуролан) (**214**) получают взаимодействием 1,4-дибромбутана (**213**) с теллуридом натрия [129], получаемым *in situ* реакцией теллура с горячим водным раствором формальдегидсульфоксилата натрия (ронгалит) в инертной атмосфере (схема 100). Теллуролан при действии брома превращается в 1,1-дибромтеллуролан (**215**); аналогично может быть получено 1,1-дихлорпроизводное.



(213) (214) (215) (100)

В масс-спектре теллуролана имеется основной пик с *m/e* 55 ($C_4H_7^+$), который несколько более интенсивен, чем аналогичный пик в случае селенолана [см. разд. 19.3.2.2 (6)]. В спектре отсутствует ион $[M - CH_3]^+$, в то время как на фрагменты Te^+ и TeH^+ приходится бóльшая доля полного ионного тока, чем наблюдается для соответствующих ионов других атомов шестой группы Периодической системы. В спектре наблюдается также группа слабых пиков, соответствующих иону $[M - 28]^+$, и серия пиков между *m/e* 136 и 144 $[M-42]^+$ (соответствует потере молекулы циклопропана). Для объяснения этого можно привлечь механизм, аналогичный использованному для объяснения образования частиц *m/e* 94 в случае селенолана [см. разд. 19.3.2.2 (6)] [61].

Из 1,6-диод-3,4-бис(иодметил)гексана [формула (**56**), см. разд. 19.3.2.2 (6)] и теллурида натрия получен 3,3′-бителлуролан (октагидро-3,3′-бителлурофен) (**216**) [60].

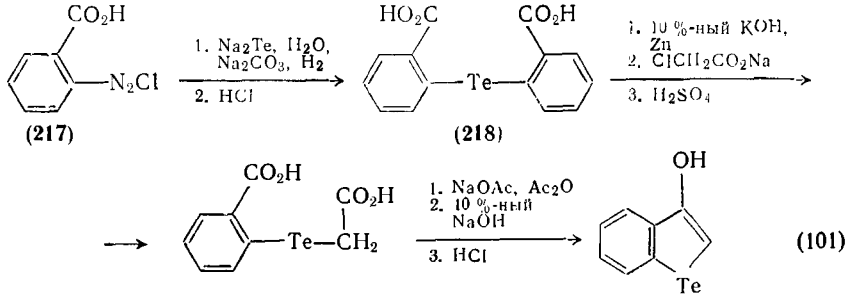


(216)

19.3.3.2. Пятичленные гетероциклы с одним атомом теллура, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами

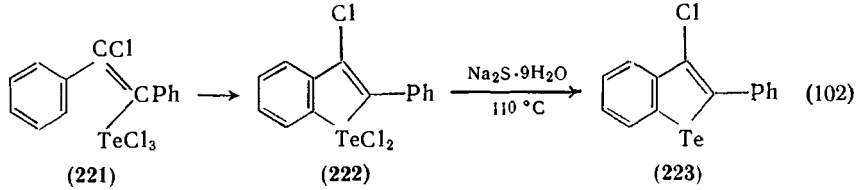
Синтез 3-гидроксибензо[*b*]теллурофена (**220**) проводят, обрабатывая диазотированную антраниловую кислоту (**217**) теллуридом

натрия при 0 °C в токе водорода с последующим нагреванием раствора до кипения. Подкисление смеси приводит к бис(2-карбоксифенил)теллуриду (**218**), восстановление которого горячим водным раствором гидроксида калия и цинком с последующей обработкой хлорацетатом натрия и подкислением приводит к (2-карбоксифенил)теллурогликолевой кислоте (**219**). Циклизацию кислоты (**219**) осуществляют кипячением с уксусным ангидридом и ацетатом натрия. Удаление уксусного ангидрида, гидролиз продукта циклизации кипящим водным раствором гидроксида натрия и последующее подкисление дают 3-гидроксибензо[*b*]теллурофен (**220**) и диоксид углерода (схема 101) [130].



(217) (218) (219) (220) (101)

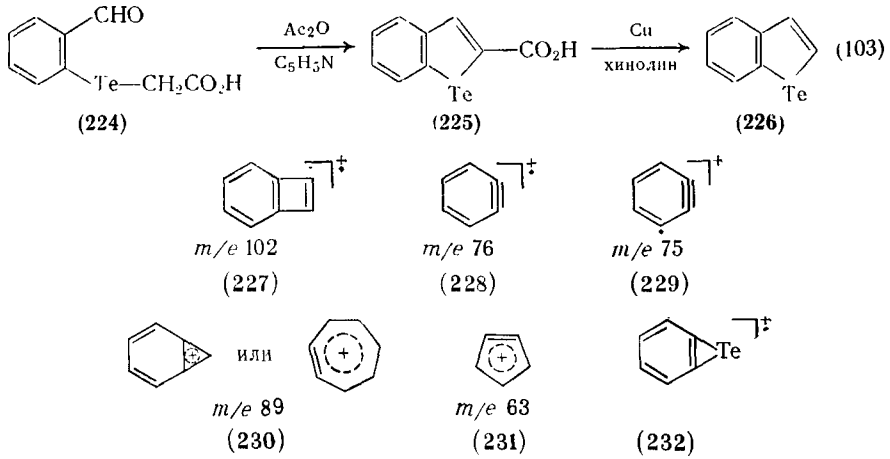
1,2-Дифенил-2-хлорвинилтеллуртрихлорид (**221**) при кипячении в 1,2,4-трихлорбензоле циклизуется в 2-фенил-1,1,3-трихлорбензо[*b*]теллурофен (**222**), который может быть превращен в 2-фенил-3-хлорбензо[*b*]теллурофен (**223**) (схема 102) [131].



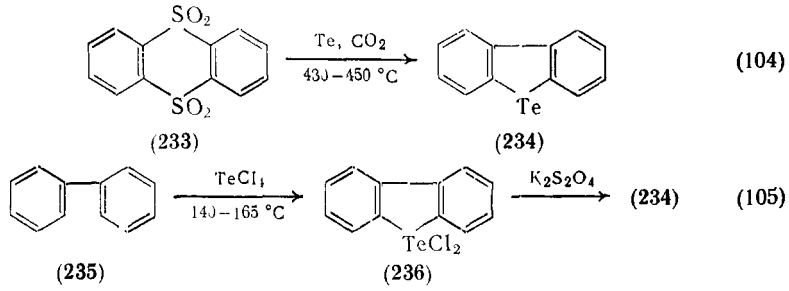
(221) (222) (223) (102)

Бензо[*b*]теллурофен (**226**) синтезирован декарбоксилированием при нагревании с медью в хинолине бензо[*b*]теллурофенкарбоновой-2 кислоты (**225**), полученной циклизацией 2-(карбоксиметилтеллуро)бензальдегида (**224**) действием уксусного ангидрида в пиридине [132] (схема 103). Описанный масс-спектр соединения (**226**) [133] удивительно прост. Наиболее интенсивный пик соответствует детеллурированной частице, вероятно бензоциклобутадиену (**227**), который отщепляет этилен, образуя ион дегидробензола (**228**) и продукт отрыва атома водорода от последнего [(**229**)]. Другой детеллурированной частицей, которую можно обнаружить, является ион (**231**), который, как полагают (по аналогии с тем, что наблюдалось ранее в ряду бензо[*b*]тиофена), образуется из бициклического иона (**230**) при выбросе этилена. Прямое отщепление этилена

от соединения (226), приводящее к бициклической частице (232), отчетливо обнаруживается серией малоинтенсивных пиков, отвечающих фрагментам с наиболее распространенными изотопами теллура (особенно фрагментам с *m/e* 206 и 204, включающим ^{130}Te и ^{128}Te).

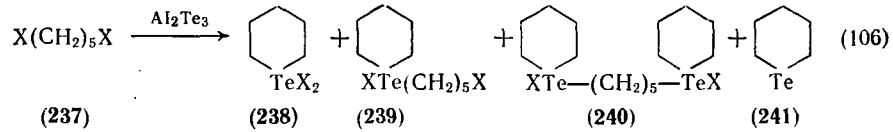


При нагревании тиантрентетраоксида-5,5,10,10 (233) с тонкоизмельченным теллуром в атмосфере диоксида углерода (до прекращения выделения диоксида серы) образуется дибензотеллурофен [134] (схема 104). Он может быть также получен при обработке дитионитом калия 5,5-дихлордибензотеллурофена (236), который синтезируют реакцией бифенила (235) с тетрахлоридом теллура (схема 105) [135]. Дибензотеллурофен при действии азотной кислоты превращается в 2-нитродибензотеллурофен [134].

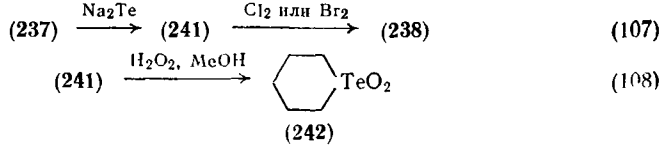


19.3.3.3. Шестичленные гетероциклы с одним атомом теллура

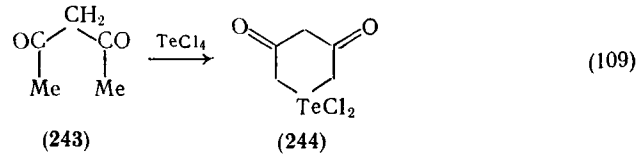
Впервые теллуран (тетрагидротеллуропиран) (241) был получен с небольшим выходом как один из продуктов реакции теллурида металла, преимущественно теллурида алюминия, с 1,5-дигалогенпентаном (237; X = Cl, Br, I) (схема 106). Дибромид (238; X = Br) легче можно получить добавлением рассчитанного количества брома к смеси теллурана и 1,5-дибромпентана, образующейся в результате термической диссоциации при пониженном давлении из бромидов (239) и (240), которые получаются по реакции (106) [136].

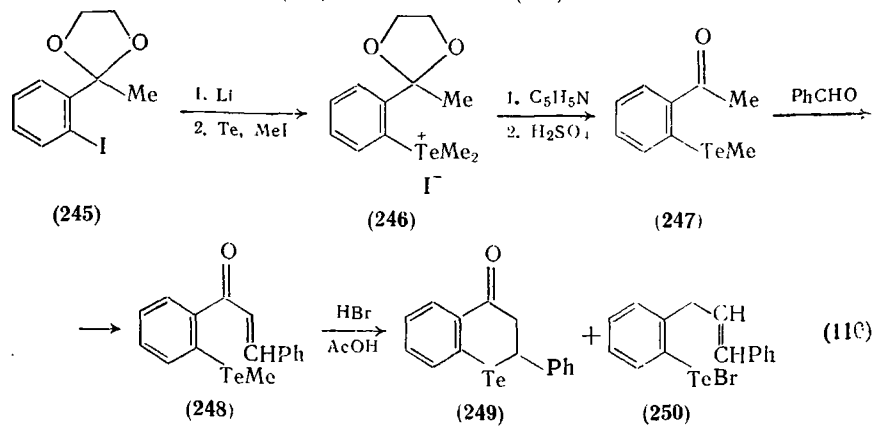


Однако лучшим и более простым методом синтеза 1,1-дигалогентеллуранов (238) является реакция 1,5-дигалогенпентана (237) с теллуридом натрия (ср. схему 100) и последующая обработка теллурана (241) бромом или хлором [129] (схема 107). 1,1-Диподпроизводное получается при нагревании аморфного теллура и 1,5-диподпентана при 150 °C. Теллуран быстро окисляется кислородом воздуха или пероксидом водорода в водном метаноле, образуя 1,1-диоксид (242) (схема 108) [136].



При реакции ацетилацетона (243) с тетрахлоридом теллура получается 1,1-дихлортеллурандион-3,5 (244) (схема 109). Строение последнего подтверждено его спектром ПМР, который содержит два сигнала с соотношением интенсивностей, равным 2 : 1 [137].





Теллурофлаванон (2-фенилтеллурохроманон-4) (**249**) синтезирован из 2-(метилтеллуро)ацетофенона (**247**). Кетон (**247**) получают обработкой пиридином и далее кислотой соли (**246**) — продукта реакции литиевого производного диоксолана (**245**) с теллуром и метилиодидом. Конденсация кетона (**247**) с бензальдегидом приводит к непредельному кетону (**248**), который при обработке смесью бромоводородной и уксусной кислот дает теллурофлаванон (**249**) и нециклический продукт (**250**) (схема 110) [138].

19.3.4. ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ АТОМОМ ФОСФОРА

Названия гетероциклов, содержащих один атом фосфора, образуются добавлением приставки «фосфа» (если необходимо, «а» опускается) к соответствующему корню из табл. 19.3.2. Для шестичленных циклов, названия которых оканчиваются на «ин», вместо «фосфа» следует писать «фосфор». Общеупотребительные названия моногетероциклов, содержащих один атом фосфора, напоминают названия родственных гетероциклов, содержащих один атом азота, например пиррол — фосфол, пиридин — фосфорин. То же относится и к соединениям, у которых гетероцикл конденсирован с бензольным ядром; например, от индола и хинолина производятся названия фосфиндол и фосфинолин, соответственно.

19.3.4.1. Трех- и четырехчленные гетероциклы с одним атомом фосфора

Фосфиран (фосфациклопропан) (**251**) (т. кип. 36,5 °C) получен взаимодействием 1,2-дихлорэтана с фосфинид-ионом в безводном аммиаке. Эта реакция не протекает по пути нуклеофильного замещения, обычно наблюдаемого в случае простых алкилгалогенидов, а приводит к фосфирану, фосфину и этилену (схема 111). Механизм замыкания цикла иллюстрируется уравнениями (112)—(114) [139].

$$ClCH_2CH_2Cl \xrightarrow[NH_3]{2NaPH_2} \underset{(251)}{\overset{PH}{\triangle}} + PH_3 + CH_2{=}CH_2 \qquad (111)$$

$$ClCH_2CH_2Cl + {}^-PH_2 \longrightarrow ClCH_2CH_2PH_2 + Cl^- \qquad (112)$$

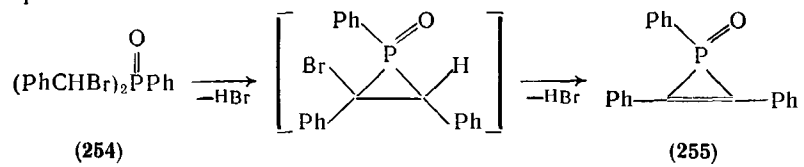
$$ClCH_2CH_2PH_2 + {}^-PH_2 \longrightarrow ClCH_2\bar{C}H_2PH + PH_3 \qquad (113)$$

$$ClCH_2\bar{C}H_2PH \longrightarrow (251) + Cl^- \qquad (114)$$

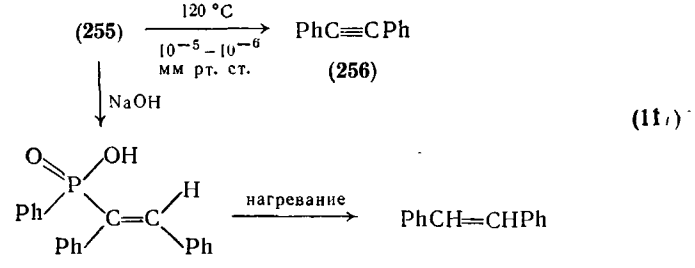
$$\underset{(252)}{BrCH_2CH_2PBr_2} \xrightarrow{LiAlH_4} (251) + \underset{(253)}{EtPH_2} + CH_2{=}CH_2 + PH_3 \qquad (115)$$

Восстановление соединения (**252**) алюмогидридом лития в диэтиловом эфире диэтиленгликоля дает наряду с фосфираном (**251**) этилфосфин (**253**), этилен и фосфин (схема 115). Фосфиран, легко отделяемый от этилфосфина (**253**) газожидкостной хроматографией, охарактеризован методами ИК- и ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В жидком состоянии он термически неустойчив и при 25 °C разлагается с образованием вязкой нелетучей жидкости, этилфосфина и этилена. Фосфиран также легко разлагается хлороводородом при температуре ниже комнатной, однако в метаноле при комнатной температуре он достаточно устойчив. Спектр ПМР соединения (**251**) в метаноле указывает на отсутствие быстрого обмена атомов водорода при атоме фосфора с атомами водорода растворителя, что противоположно поведению метилфосфина. Возможно, что фосфиран является более слабым основанием, чем метилфосфин, и поэтому не способен отрывать протон от слабокислого метанола. Ранее было обнаружено, что азиридин является необычно слабым основанием (pK_a 8,04) по сравнению с его ациклическими аналогами, например диметиламином (pK_a 10,77), что может быть справедливо и для аналогичных фосфорных оснований.

Добавление 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонена-5 к раствору бис(α-бромбензил)фенилфосфиноксида (**254**) в бензоле приводит к немедленному образованию 1,2,3-трифенилфосфиреноксида (**255**) [140] (схема 116). Масс-спектр соединения (**255**) содержит молекулярный ион с *m/e* 302, а также ион дифенилацетилена (*m/e* 178). При пиролизе (**255**) образуется дифенилацетилен (**256**), а при добавлении водного гидроксида натрия — 1,2-дифенилвинилфосфиновая кислота (**257**), пиролиз которой приводит к смеси (3 : 1) *цис*- и *транс*-стильбенов (**258**) в качестве единственных летучих продуктов (схема 117). Трифенилфосфиреноксид (**255**) является представителем нового класса потенциально ароматических фосфациклопропенов.



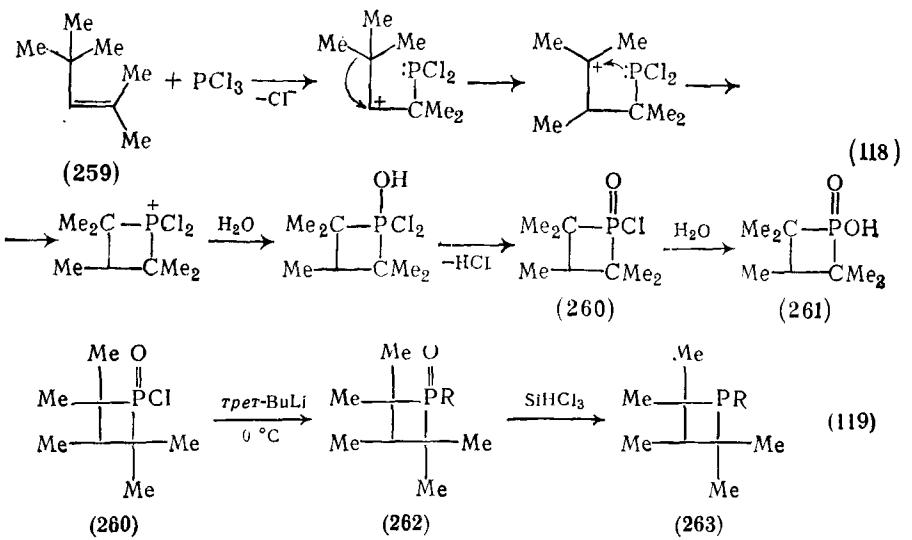
(116)



(117)

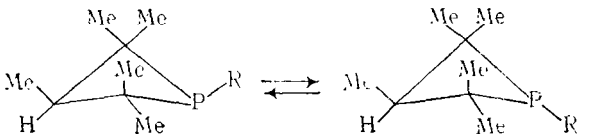
2,2,3,4,4-Пентаметил-1-хлорфосфетаноксид-1 (хлорангидрид 1,1,2,3,3-пентаметилтриметиленфосфиновой кислоты) (**260**) получен

добавлением 2,4,4-триметилпентена-2 (**259**) к охлажденной суспензии эквимольных количеств трихлорида фосфора и хлорида алюминия в дихлорметане с последующим частичным гидролизом водой. Дальнейший гидролиз приводит к не содержащему хлор продукту — 1-гидрокси-2,2,3,4,4-пентаметилфосфетаноксиду-1 (1,1,2,3,3-пентаметилтриметиленфосфиновой кислоте) (**261**) [141]. На схеме (118) показаны наиболее важные стадии предполагаемого механизма образования фосфетана (**260**). Первоначальная атака преимущественно в положение 2 объясняется стерическими причинами, мешающими объемистому реагенту атаковать положение 3 неопентильного типа. Далее происходит перемещение метильной группы от С-4 к С-3, приводящее к превращению первоначально образовавшегося вторичного карбениевого иона в более устойчивый третичный карбениевый ион. Затем следует циклизация перегруппированного иона (протекающая преимущественно перед потерей протона), и полученный циклический катион реагирует с анионом растворителя с образованием нейтральной частицы, из которой в результате отщепления хлороводорода получается фосфетан (**260**). Этот четырехчленный цикл устойчив к действию таких сильных реагентов, как горячие концентрированные азотная и серная кислоты, кипящий концентрированный водный раствор гидроксида натрия. Взаимодействие соединения (**260**) с *трет*-бутиллитием при 0 °С с последующим восстановлением образующегося оксида (**262**) трихлорсиланом приводит к 1-*трет*-бутил-2,2,3,4,4-пентаметилфосфетану (**263**; R = *трет*-Bu) (схема 119) [142].

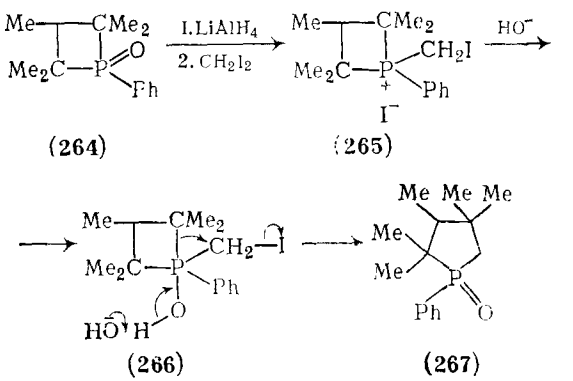


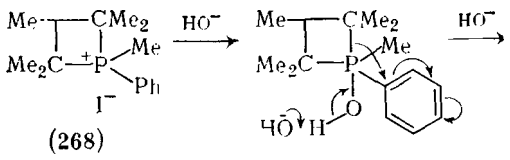
Обработка 2,4,4-триметилпентена-2 (**259**) предварительно приготовленным комплексом $PhPOCl_2 \cdot AlCl_3$ приводит к 2,2,3,4,4-пентаметил-1-фенилфосфетаноксиду-1 (**264**). Последний можно получить обработкой фениллитием хлорангидрида (**260**), однако в этом случае выход оксида (**264**) невысок из-за его последующей быстрой реакции с фениллитием, приводящей к раскрытию цикла (см. схему 123).

Инверсия конфигурации при атоме фосфора в фосфетанах (**263**) была изучена методом ЯМР; в случае метилфосфетана (**263**; R=Me) инверсия не наблюдается при 162 °С в течение 4 дней, в то время как у *трет*-бутил- и фенилфосфетанов (R=*трет*-Bu или Ph) инверсия идет с заметной скоростью вследствие большего напряжения четырехчленного цикла в переходном состоянии (схема 120). Следовательно, определяющую роль играет чисто стерический фактор, обусловленный взаимодействием непосредственно не связанных *трет*-бутильной и метильных групп цикла. В случае 1-фенилзамещенного возможность $p_д$—$p_д$- или $d_д$—$p_д$-перекрывания в переходном состоянии может способствовать снижению энергетического барьера интерконверсии изомеров [143].

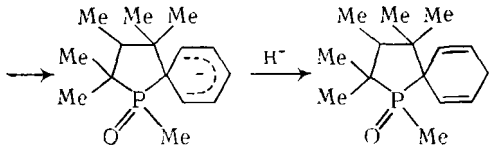


Восстановление 2,2,3,4,4-пентаметил-1-фенилфосфетана алюмогидридом лития и последующая кватернизация диподметаном дают соль фосфетания (**265**), при щелочном гидролизе которой образуется пятичленный циклический оксид (**267**). Возможно, в интермедиате (**266**), образующемся при гидролизе соли (**265**), из-за напряжения четырехчленного цикла заместители OH и CH_2I не могут занять апикально-экваториальные положения, что блокирует миграцию, которая должна происходить из апикального положения. Поэтому происходит миграция апикального фрагмента CMe_2 к метиленовой группе с выбросом иодид-иона (схема 121) [144].



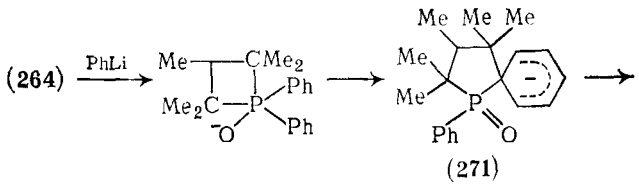


(268)

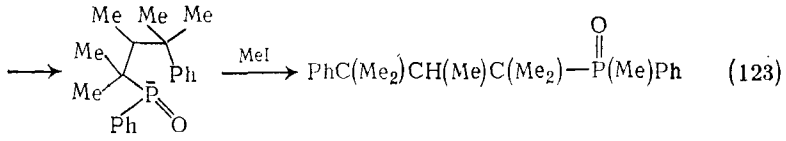


(269) (270)

(122)



(271)



(272) (273)

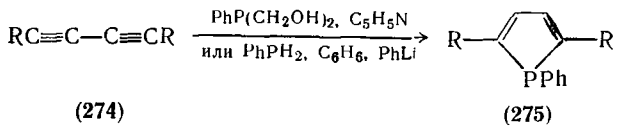
(123)

Щелочной гидролиз иодида 1,2,2,3,4,4-гексаметил-1-фенилфосфетания (**268**) подтверждает приведенную выше общую схему; так как фенильная группа не может отщепиться, происходит миграция апикального фрагмента CMe_2 к фенильной группе с образованием аниона (**269**), который протонируется с образованием несопряженного соединения (**270**) (схема 122). Возможно, что при действии фениллития на оксид (**264**) образуется аналогичный аннону (**269**) интермедиат (**271**), но в этих условиях он не может протонироваться, и поэтому пятичленный цикл раскрывается с образованием аниона (**272**), который при действии метилиодида дает нециклический оксид (**273**) (схема 123) [145].

19.3.4.2. Пятичленные гетероциклы с одним атомом фосфора

Пятичленные гетероциклы, содержащие атом фосфора, являются аналогами пирролов. Фосфолы получают реакцией бутадиинов с фенилфосфинами, аналогичной синтезу пирролов и тиофенов. В то время как при термических или свободнорадикальных реакциях образуются лишь следы фосфолов, циклоприсоединение можно проводить в условиях образования промежуточных фенилфосфиновых анионов. Например, 2,5-дизамещенные 1-фенилфосфолы

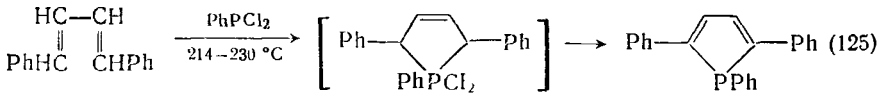
(**275**; R = Ph, 4-MeC_6H_4, нафтил-2) получаются при реакции бис(гидроксиметил)фенилфосфина с бутадиинами (**274**) в кипящем пиридине или из самого фенилфосфина, который гладко присоединяется к бутадиинам (**274**; R = Me, 4-BrC_6H_4) в бензоле даже при комнатной температуре в присутствии каталитического количества фениллития (схема 124) [146].



(274) (275)

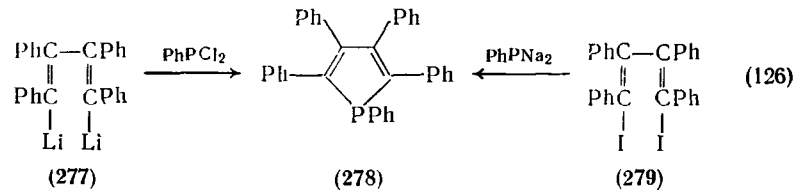
(124)

1,2,5-Трифенилфосфол (**275**; R = Ph) (т. пл. 187—189 °C) образуется при нагревании 1,4-дифенилбутадиена (**276**) с фенилдихлорфосфином [147] (схема 125). Пентафенилфосфол (**278**) получают взаимодействием фенилдихлорфосфина с дилитийтетрафенилбутадиеном (**277**), образующимся при реакции дифенилацетилена с литием. Аналогично синтезированы родственные гетероциклы (гетероциклопентадиены), содержащие атомы S, As, Sb, Ge, Sn [148]. Реакция 1,4-диодтетрафенилбутадиена (**279**) с динатрийфенилфосфидом (схема 126) [17] и взаимодействие гексакарбонилбис(дифенилацетилен)дижелеза с фенилдихлорфосфином (схема 127) [149] также приводят к пентафенилфосфолу (**278**).



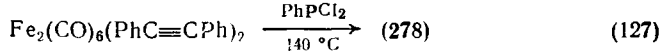
(276) (275)

(125)



(277) (278) (279)

(126)

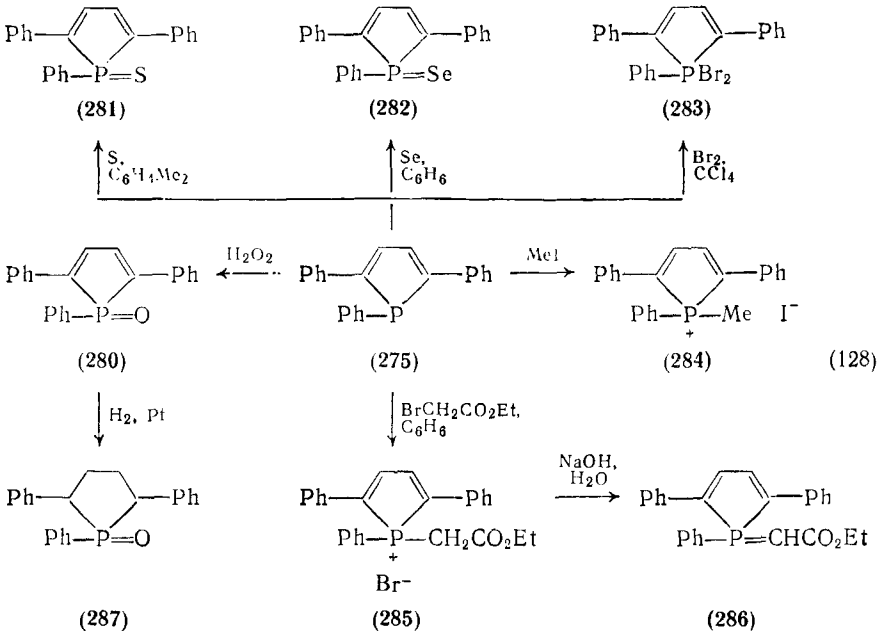


(278)

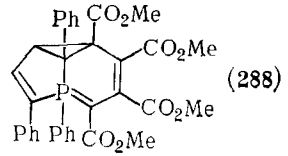
(127)

1,2,5-Трифенилфосфол (**275**) образует оксид (**280**), сульфид (**281**) и селенид (**282**), однако оказалось, что сульфид димеризуется. При взаимодействии с бромом замещения в цикле не происходит, получается только 1,1-дибромид (**283**). С метилиодидом гладко идет кватернизация с образованием иодида (**284**), а в случае этилбромацетата аналогичная реакция протекает медленнее и образуется фосфониевая соль (**285**), которая при обработке водным гидроксидом натрия дает фосфоран (**286**). Этот фосфоран не вступает в реакцию Виттига при длительном кипячении с циклогексаноном в бензоле [147]. Гидрирование трифенилфосфолоксида

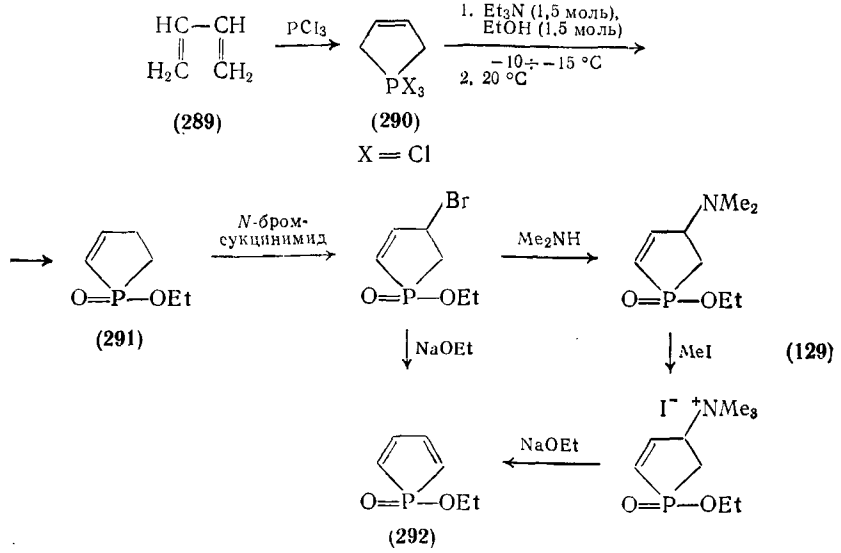
(280) дает 1,2,5-трифенилфосфоланоксид-1 (1,2,5-трифенилфосфациклопентаноксид-1) (287) (схема 128). Фосфол (275) не удается прогидрировать, возможно потому, что соединения фосфора(III) отравляют катализатор.

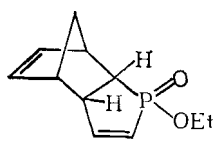


1,2,5-Трифенилфосфол поглощает в УФ-области при значительно большей длине волны, чем 1,2,5-трифенилпиррол, что указывает на меньшую ароматичность фосфола. Химические свойства также подтверждают, что в фосфоле (275) гетероцикл обладает слабыми ароматическими свойствами или вообще их лишен, но в спектре ЯМР этого соединения можно найти подтверждение ароматичности. В этом спектре сигналы всех протонов имеют вид сложного мультиплета 2,35—2,9τ, но в спектрах оксида, у которого пара электронов фосфора не принадлежит кольцу, этот мультиплет уширен, и один из сигналов, имеющий вид дублета и соответствующий, как предполагают, двум протонам гетероцикла, проявляется отдельно от основного мультиплета в области 3,15τ. Соединение (275) не обладает свойствами, характерными для диена: оно не реагирует с малеиновым ангидридом или акрилонитрилом в бензоле при 80 °С в отличие от его оксида, дающего в этих условиях нормальные аддукты. Однако при 150—200 °С и фосфол, и его оксид вступают в реакцию Дильса — Альдера с малеиновым ангидридом, которая сопровождается элиминированием мостика PPh и ароматизацией, приводящей к 3,6-дифенилфталевому ангидриду. 1,2,5-Трифенилфосфол (275) взаимодействует с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты с образованием устойчивого желтого аддукта состава 1 : 2, являющегося, как было показано [150], трициклоаллилиденфосфораном (288).

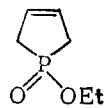


1,3-Диены (289) при обработке трихлоридом или трибромидом фосфора в присутствии стеарата меди (ингибитор полимеризации) образуют 1,1,1-тригалогенфосфолены-3 (290), при реакции которых с триэтиламином и этанолом образуются 1-этоксифосфоленоксиды-1 (291) [151]. Найдено, что трибромид фосфора реагирует с 1,3-диенами более энергично, чем трихлорид, при использовании которого образуется большое количество смолообразных продуктов. Положение двойной связи в пятичленном цикле определяется с помощью данных спектроскопии ЯМР, причем показано, что оно зависит не только от метода синтеза, но и от природы диена и степени симметричности расположения заместителей в кольце [152]. Оксид (291) может быть превращен в очень реакционноспособный 1-этоксифосфолоксид-1 (292) [153] (схема 129). Соединение (292) димеризуется слишком легко, чтобы его можно было выделить, но оно было идентифицировано по данным УФ-спектра и превращением в аддукт с циклопентадиеном (293).





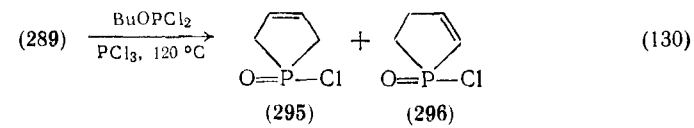
(293)



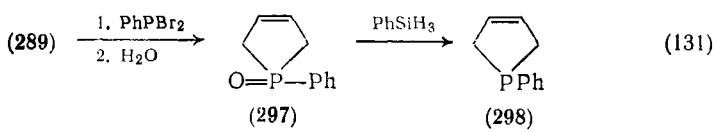
(294)

1-Алкоксифосфолен-3-оксиды-1 (**294**) получают из 1,1,1-трибромфосфоленов-3 (**290**; X = Br) и соответствующего спирта [154]. Нагревание бутадиена (**289**) с бутилдихлорфосфитом в присутствии стеарата меди в автоклаве приводит к 1-хлорфосфолен-3-оксиду-1 (**295**), а если реакция проводится в тех же условиях, но в присутствии трихлорида фосфора, то получается смесь 1-хлорфосфолен-2- и -3-оксидов-1, из которой фракционной перегонкой выделяют 1-хлорфосфолен-2-оксид-1 (**296**) (схема 130) [155].

1-Фенилфосфолен-3-оксид-1 (**297**) получают обработкой водой продукта, образующегося при 1,4-циклоприсоединении бутадиена (**289**) к фенилдибромфосфину. Восстановление (**297**) фенилсиланом дает 1-фенилфосфолен-3 (**298**) (схема 131) [156].

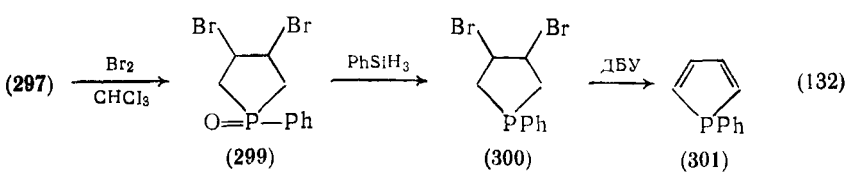


(130)



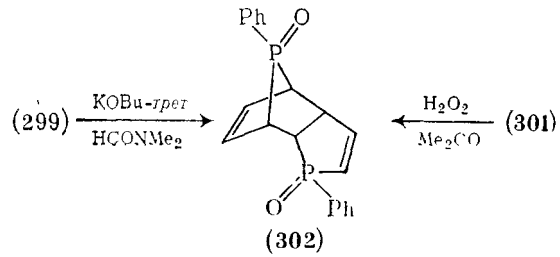
(131)

Катализируемое основаниями циклоприсоединение диацетилена к фенилфосфину не приводит к 1-фенилфосфолу (**301**), а дает первоначально 1-фенилфосфолен-3-оксид-1 (**297**), из которого может быть получено желаемое соединение. Оксид (**297**) гладко присоединяет бром с образованием 3,4-дибром-1-фенилфосфоланоксида-1 (**299**), восстановление которого дает 3,4-дибром-1-фенилфосфолан (**300**), а последующее дегидробромирование действием 1,5-диазабицикло[5.4.0]ундецена-5 (ДБУ) приводит к 1-фенилфосфолу (**301**) (схема 132).

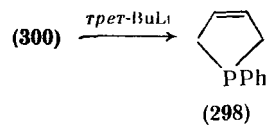


(132)

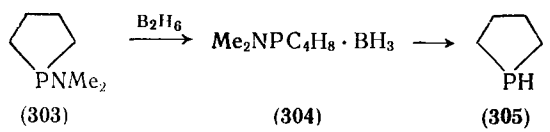
3,4-Дибром-1-фенилфосфоланоксид-1 (**299**) при дегидробромировании *трет*-бутоксидом калия в ДМФ вместо ожидаемого 1-фенилфосфолоксида-1 дает аддукт (**302**), образующийся также при обработке 1-фенилфосфола (**301**) пероксидом водорода в ацетоне (схема 133). Аналогичный (**302**) трициклический сульфид образуется при кипячении 1-фенилфосфола с серой в бензоле. Реакция дибромида (**300**) с *трет*-бутиллитием приводит к 1-фенилфосфолену-3 (**298**) (схема 134).



(133)



(134)



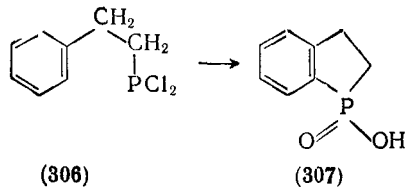
(135)

Пятичленный насыщенный гетероцикл фосфолан (фосфолидин, фосфациклопентан) (**305**) получен нагреванием комплекса (**304**), образующегося при взаимодействии 1-диметиламинофосфолана (**303**) с дибораном (схема 135) [157].

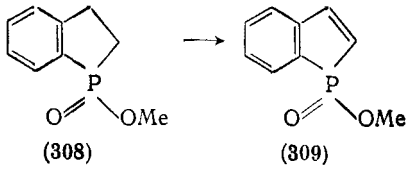
19.3.4.3. Пятичленные гетероциклы с одним атомом фосфора, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами

Описаны синтезы фосфиндолинов, которые далее могут быть превращены в фосфиндолы бромированием и последующим дегидробромированием. Нагревание 2-фенилэтилдихлорфосфина (**306**) при 170 °C с хлоридом цинка, последующий гидролиз хлороводородной кислотой и окисление приводят к 1-гидроксифосфиндолин-оксиду-1 (**307**) (схема 136). Бромирование 1-метоксифосфиндолин-оксида-1 (**308**) *N*-бромсукцинимидом и последующее дегидробромирование дают 1-метоксифосфиндолоксид-1 (**309**) (схема 137) [158].

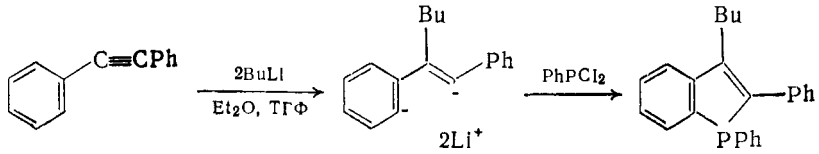
При взаимодействии дифенилацетилена (**310**) с *н*-бутиллитием образуется дилитиевый интермедиат (**311**), который с фенилдихлорфосфином дает 3-*н*-бутил-1,2-дифенилфосфиндол (**312**) (схема 138) [159].



(306) (307) (136)



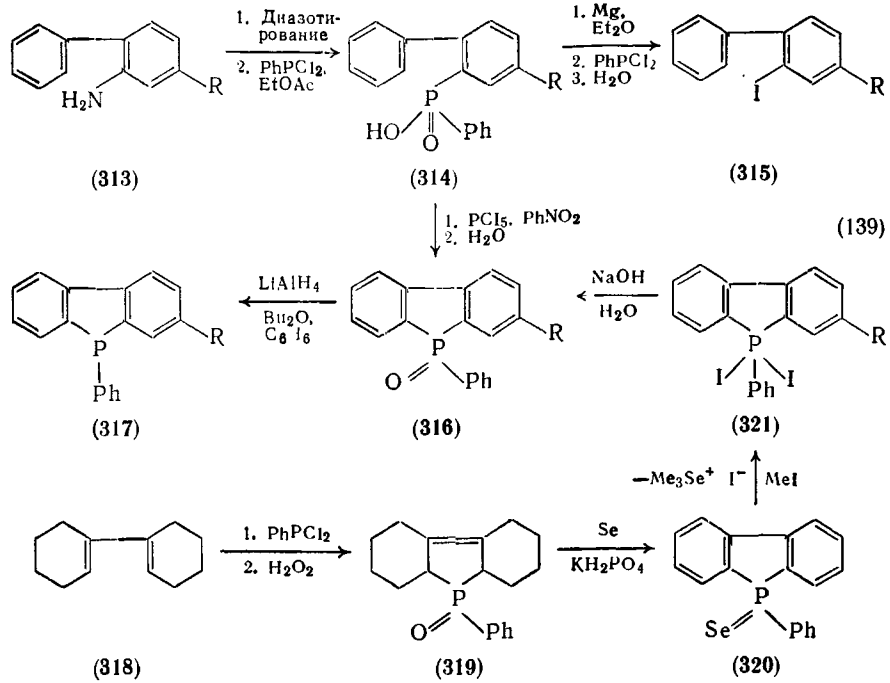
(308) (309) (137)



(310) (311) (312) (138)

5-Фенилдибензофосфолоксиды-5 (9-фенил-9-фосфафлуореноксиды-9) (**316**) получают, как показано на схеме (139). Бифенилил(фенил)фосфиновые кислоты (**314**) получают из соответствующих 2-аминобифенилов (**313**) по диазонийфторборатному методу Дока и Фридмана (аминобифенил превращают во фторборат диазония, сухую соль разлагают в этилацетате в присутствии фенилдихлорфосфина и медной бронзы) или при взаимодействии реагента Гриньяра, полученного из иодида (**315**), и фенилдихлорфосфина [160]. Циклизация фосфиновых кислот (**314**) представляет значительные трудности; например, в случае хлорангидрида кислоты (**314**; R = H) при использовании хлорида алюминия в качестве катализатора обычной реакции Фриделя — Крафтса циклизация не идет. Ее проводят при 160—180 °С в нитробензоле с использованием большого избытка пентахлорида фосфора. 3-Карбокси-5-фенилдибензофосфолоксид-5 (**316**; R = CO_2H) был разделен на антиподы через диастереомерные амиды, полученные из (+)- и (—)-1-фенилэтиламинов. Восстановление (+)-оксида алюмогидридом лития приводит к 3-гидроксиметил-5-фенилдибензофосфолу (**317**; R = CH_2OH) с полной потерей оптической активности.

Соединение (**319**), синтезируемое из 1,1′-бициклогексенила (**318**) и фенилдихлорфосфина, дегидрируется селеном, диспергированным в дигидрофосфате калия, при 270—370 °С и дает селенид (**320**), который может быть превращен в оксид (**316**; R = H) через продукт (**321**; R = H), получаемый обработкой селенида избытком метилиодида. Селенид (**320**) нельзя непосредственно окислить в оксид (**316**; R = H) нагреванием с пероксидом водорода [147].



(313) (314) (315) (139)

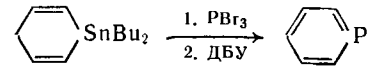
(317) (316) (321)

(318) (319) (320)

19.3.4.4. Шестичленные гетероциклы с одним атомом фосфора

Для ненасыщенного шестичленного гетероцикла, содержащего один атом фосфора и являющегося аналогом пиридина, общепринятым является название фосфорин; его называют также фосфабензолом, что указывает на определенное родство с бензолом. Среди новых гетероароматических соединений замещенные фосфорины изучены особенно подробно.

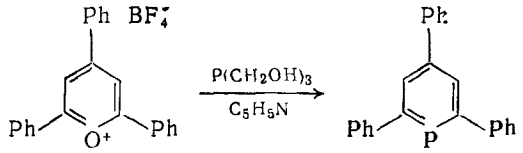
Фосфорин (**323**) получен в одну стадию взаимодействием 1,1-дибутил-1,4-дигидростаннабензола (**322**) с трибромидом фосфора, которое приводит к гидробромиду фосфорина и дибутилоловодибромиду (схема 140). Фосфорин может быть выделен из его соли добавлением 1,5-диазабицикло[5.4.0]ундецена-5 [161]. Это бесцветная подвижная жидкость с характерным фосфиновым запахом, чувствительная к влаге и воздуху, но в инертной атмосфере, по-видимому, вполне устойчивая длительное время.



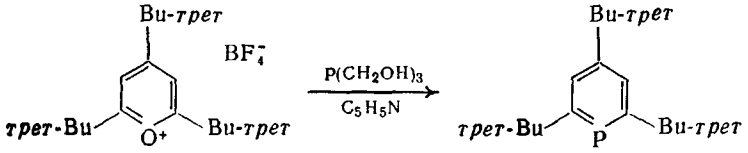
(322) (323) (140)

Ранее фосфорины получали из пирилиевых солей и трис(гидроксиметил)фосфина; например, кипячение в пиридине тетрафторбората 2,4,6-трифенилпирилия (**324**) и трис(гидроксиметил)фосфина

приводит к 2,4,6-трифенилфосфорину (**325**) [162] (схема 141). Таким образом было впервые получено соединение, в котором фосфор-углеродная ($3p—2p$)π-связь стабилизирована в хюккелевской π-системе. Аналогично, из тетрафторбората 2,4,6-три(*трет*-бутил)пирилия (**326**) получен 2 4 6-три(*трет*-бутил)фосфорин (**327**), первый фосфорин, содержащий только алифатические заместители (схема 142) [163].

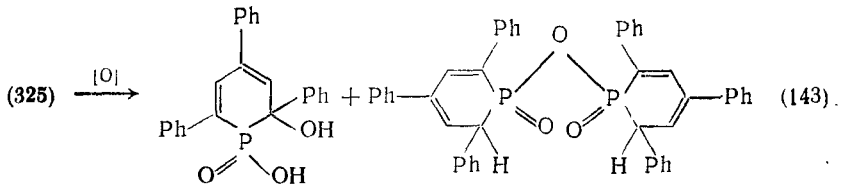


(**324**) (**325**) (141)



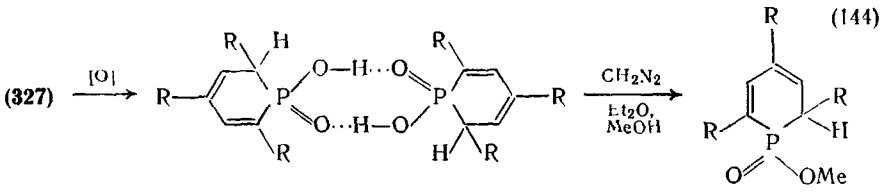
(**326**) (**327**) (142)

2,4,6-Трифенилфосфорин (**325**) в бензоле окисляется кислородом воздуха в течение нескольких дней, превращаясь в смесь соединений (**328**) и (**329**) [164] (схема 143). При окислении в аналогичных условиях 2,4,6-три-*трет*-бутилфосфорина (**327**) получен димерный продукт (**330**), который образуется также при обработке исходного фосфорина (**327**) бромной водой, пероксидом водорода в ацетоне или смесью азотной и серной кислот при 0 °С. Димер (**330**) при действии диазометана в смеси эфира и метанола превращается в метоксипроизводное (**331**) (схема 144). Установлено, что взаимодействие 2,4,6-трифенилфосфорина с эквивалентным количеством брома или хлора на свету приводит к соответствующему 1,1-дигалогенпроизводному, в котором галогенид-ион может быть замещен при действии нуклеофилов [165].



(**328**) (**329**) (143)

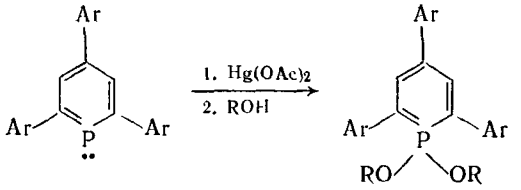
2,4,6-Триарилзамещенные фосфорины (**332**) при действии, в частности, ацетата ртути(II) окисляются с образованием стабильных катион-радикалов; в присутствии спиртов или фенолов эта реакция протекает с выделением ртути и образованием 1,1-диалк-



(**330**) (**331**)

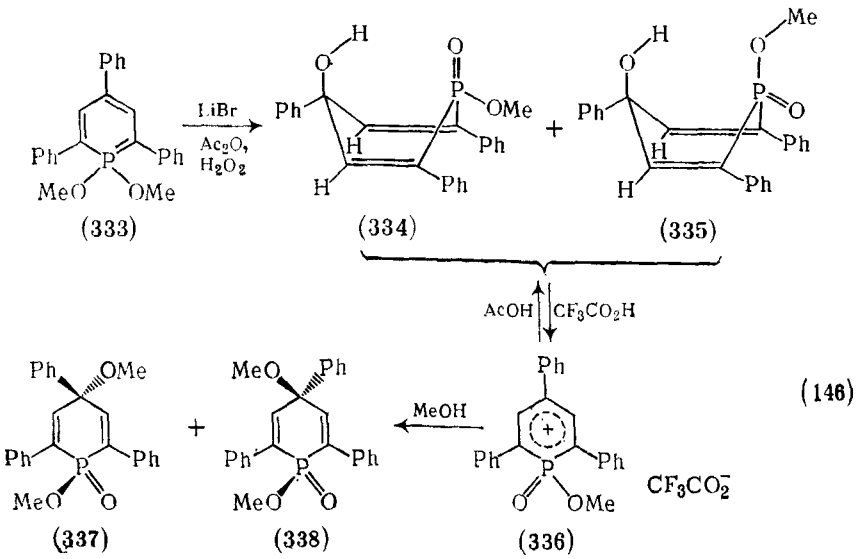
R = Bu-*трет*

окси- или 1,1-диарилоксифосфоринов (**333**; R = Alk или Ar). Рассматриваемая реакция, вероятно, протекает через стадию катион-радикала, который может быть обнаружен с помощью спектроскопии ЭПР (схема 145) [166]. С помощью рассмотренного типа окисления «классический» фосфорин превращается в неклассический.



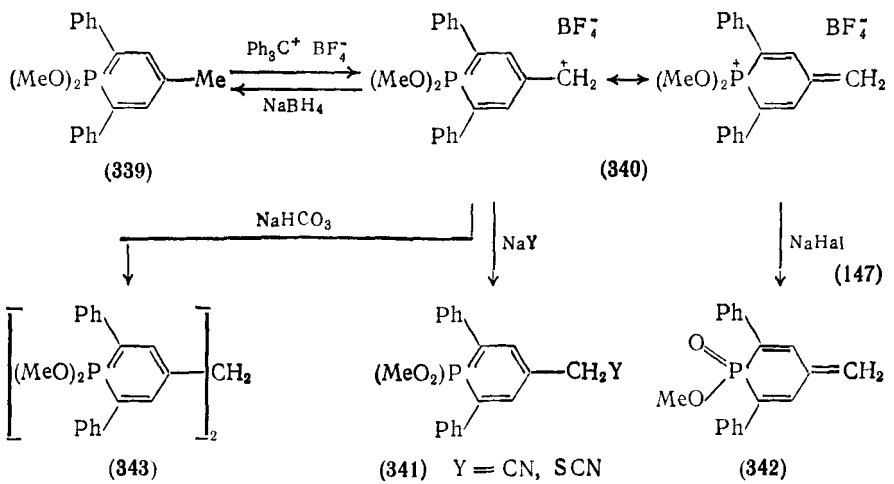
(**332**) (**333**) (145)

Соединение (**333**; Ar = Ph, R = Me) при действии бромида лития, уксусного ангидрида и пероксида водорода в диметоксиэтане превращается в изомеры 4-гидрокси-1-метокси-2,4,6-трифенил-1-фосфациклогексадиен-2,5-она (**334**) и (**335**), дающие с трифторуксусной кислотой одну и ту же соль (**336**) темно-синего цвета. Соль

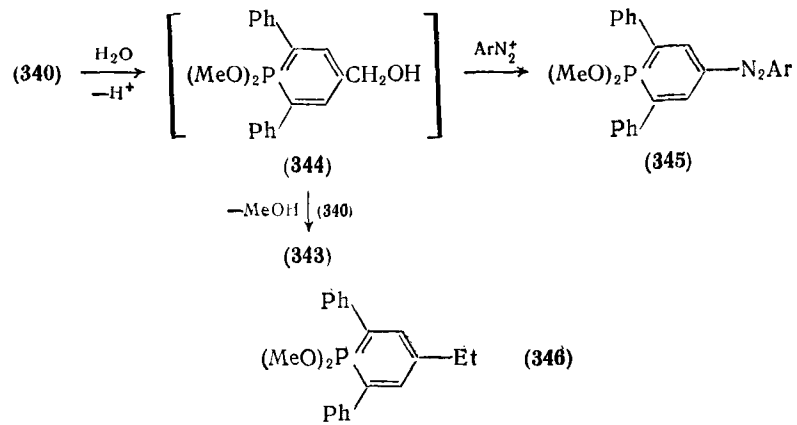


(336) при взаимодействии с метанолом превращается в фосфациклогексадиеноны (337) и (338), а при действии на нее водной уксусной кислоты регенерируются соединения (334) и (335) (схема 146).

Отщепление гидрид-иона от 4-метил-1,1-диметокси-2,6-дифенилфосфорина (339) при действии трифенилметилтетрафторбората приводит к тетрафторборату (340); амбидентный характер этого карбениевого иона виден по его реакциям с нуклеофилами [167]. Восстановление борогидридом натрия приводит к исходному веществу (339), цианид- и тиоцианат-ионы присоединяются с образованием соответствующего замещенного по метилу в положении 4 соединения (341), в то время как при действии галогенид-ионов образуется метиленовое производное (342). Взаимодействие с водным бикарбонатом натрия дает ди(фосфоринил)метан (343) (схема 147).



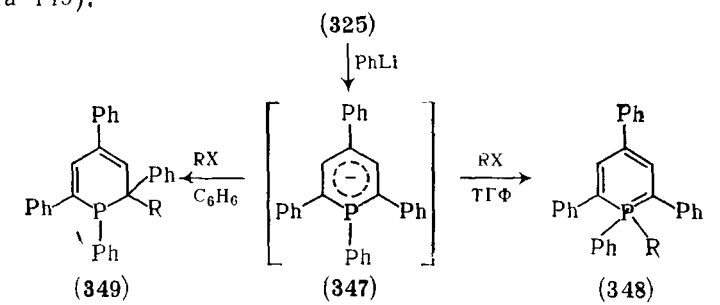
Установлено, что производные типа (340) подвергаются электрофильному замещению даже в кислотной среде, причем нет никаких доказательств того, что в качестве интермедиата возникает фосфониевая соль. Тетрафторборатное производное (340) в ацетонитриле, содержащем небольшое количество воды, превращается сначала в спирт (344). Этот спирт немедленно подвергается электрофильному замещению (с отщеплением протонированной молекулы формальдегида) при взаимодействии с соединением (340), еще присутствующим в растворе, причем образуется производное ди(фосфоринил)метана (343) [168], или дает азопроизводное (345) с тетрафторборатом арилдиазония (схема 148). Соединение (343) содержит группу, легко уходящую в виде электрофила, и реагирует с солями диазония, образуя азопроизводное (345). В другой реакции электрофильного замещения соединение (343) может быть проалкилировано триэтилоксониевыми солями, причем образуется 1,1-диметокси-2,6-дифенил-4-этилфосфорин (346).



(148)

Электрофильное замещение с выделением протонированной молекулы формальдегида или бензальдегида вместо протона давно известно в ряду бензола; оно использовано, например, для синтеза альдегидов из подходящим образом *C*-замещенных производных *N*,*N*-диметиланилина. Сравнение описанных выше реакций с превращениями соответствующих производных *N*,*N*-диметиланилина указывает на типично «ароматический» электроноизбыточный характер 1,1-диметоксифосфорина.

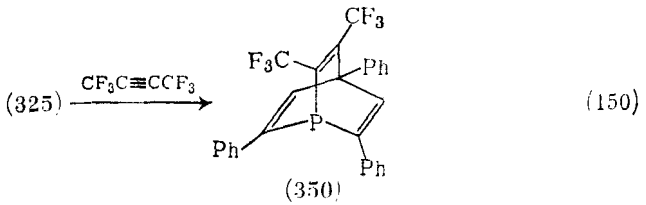
2,4,6-Трифенилфосфорин (325) при обработке фениллитием и далее алкилгалогенидом в тетрагидрофуране дает 1-алкил-1,2,4,6-тетрафенилфосфорин (348; R = Alk), содержащий пятивалентный фосфор. Если реакцию с алкилгалогенидом проводят в бензоле, то образуется продукт с трехвалентным фосфором — 2-алкил-1,2-дигидро-1,2,4,6-тетрафенилфосфорин (349; R = Alk) [169]. Эти реакции протекают, по-видимому, через промежуточный анион (347) (схема 149).



(149)

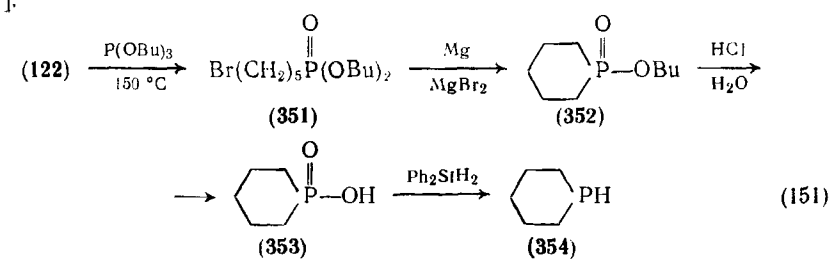
2,4,6, Трифенилфосфорин (325) малоактивен как диен; например, он не реагирует ни с диэтиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты, ни с малеиновым ангидридом. Однако, как и другие 2,4,6-триарил- или 2,4,6-триалкилфосфорины, он реагирует с гекса-

фторбутином-2 при 100 °С, давая аддукт (**350**) [170] (схема 150), в то время как аналогичная реакция с ароматическими углеводородами идет при значительно более высокой температуре, например в случае бензола — около 200 °С.



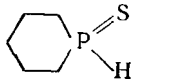
(**350**) (150)

Насыщенный шестичленный гетероцикл (**354**), содержащий атом фосфора, называют фосфаном, однако используют и другие названия; фосфациклогексан, фосфоринан, пентаметиленфосфин. Это фосфорный аналог пиперидина. Первая стадия синтеза фосфана включает реакцию Михаэлиса — Арбузова между 1,5-дибромпентаном (**122**) и три-*н*-бутилфосфитом с образованием ди-*н*-бутил-5-бромпентилфосфоната (**351**), который в условиях реакции Гриньяра циклизуется в 1-*н*-бугоксифосфораноксид-1 (**352**). Гидролиз эфира (**352**) дает фосфиновую кислоту (**353**), которая гладко восстанавливается дифенилсиланом в фосфан (**354**) (схема 151) [171].



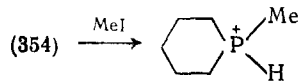
(**351**) (**352**) (**353**) (**354**) (151)

В спектре ЯМР фосфана (**354**) сигнал протона, связанного с фосфором, имеет вид широкого триплета триплетов; это согласуется только с аксиальным расположением, и нет никаких данных, свидетельствующих о наличии экваториального конформера. К аналогичным выводам приводит изучение спектра ЯМР фосфансульфида-1 (**355**), полученного непосредственно при реакции фосфана (**354**) с эквимольным количеством элементной серы. Для соединения (**355**) такая конформация, по-видимому, обусловлена большими стерическими требованиями атома серы. В случае фосфана (**354**) геминальным «заместителем» для протона является свободная пара электронов. В этом случае преимущественно аксиальная ориентация протона связана скорее с притяжением этого аксиального заместителя, чем с отталкиванием свободной пары электронов.



(**355**)

Если с фосфаном (**354**) при —78 °С смешивать эквивалентное количество метилиодида и затем прекратить охлаждение, то с количественным выходом образуются белые кристаллы иодида 1-метилфосфания (**356**) (схема 152). Из его спектра ЯМР нельзя сделать заключения о расположении протона, связанного с фосфором, из-за трудности интерпретации спектра второго порядка.



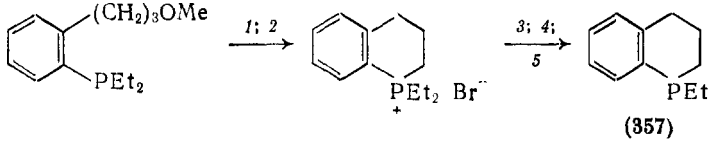
(**354**) (**356**) (152)

1-Фенилфосфан (**354**; Ph вместо H) может быть получен при реакции фенилдихлорфосфина с димагнийорганическим реагентом, образующимся из 1,5-дибромпентана, или с соответствующим дилитиевым соединением. Фосфаны представляют собой жидкости, медленно окисляющиеся на воздухе, они являются достаточно сильными основаниями и образуют соли с кислотами, а также четвертичные соли.

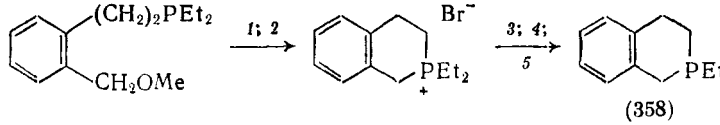
19.3.4.5. Шестичленные гетероциклы с одним атомом фосфора, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами

Гетероциклы такого типа обычно называют как аналоги хинолина и изохинолина — фосфинолин и изофосфинолин или как аналоги нафталина — 1-фосфанафталин и 2-фосфанафталин.

Методы, используемые для получения соответствующих гетероциклов, содержащих мышьяк, не пригодны для синтеза 1,2,3,4-тетрагидрофосфинолинов и -изофосфинолинов. Их синтез основан на том, что многие четвертичные этилфосфонийхлориды при нагревании гладко разлагаются с выделением этилена и образованием гидрохлоридов третичных фосфинов [172]. 1-Этил-1,2,3,4-тетрагидрофосфинолин (**357**) и 2-этил-1,2,3,4-тетрагидроизофосфинолин (**358**) могут быть получены с помощью методов, показанных на схемах (153) и (154). Соединение (**358**) является более сильным основанием и легче окисляется, чем его изомер (**357**).



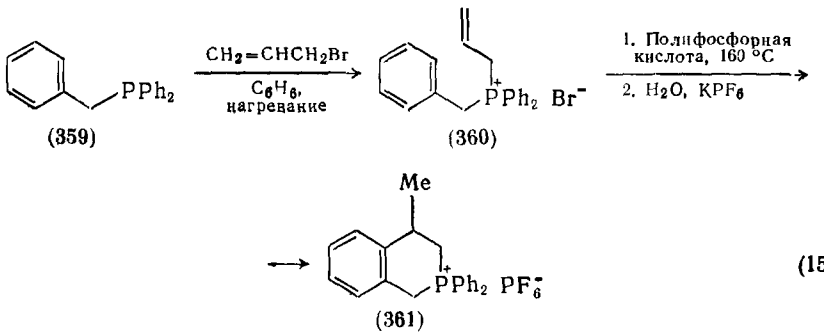
(**357**) (153)



(**358**) (154)

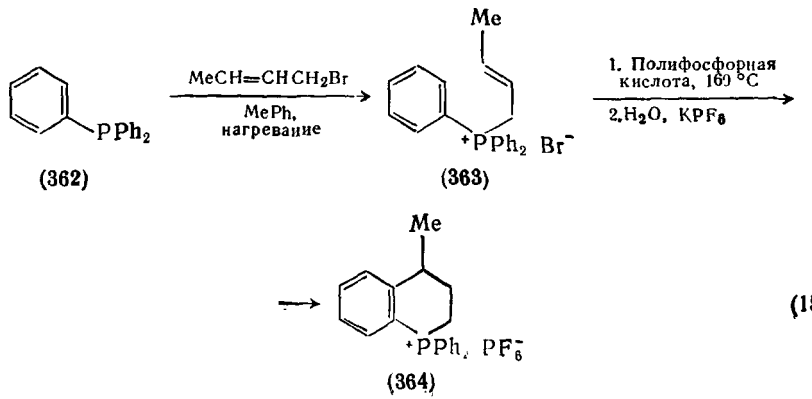
1 — HBr, AcOH; *2* — $NaHCO_3$; *3* — $C_6H_2(NO_2)_3OH$; *4* — HCl; *5* — 350—370 °С, 20 мм рт. ст.

Разработан удобный метод получения гексафторфосфатов тетрагидроизофосфинолиния и тетрагидрофосфинолиния. Он включает обработку различных третичных фосфинов, содержащих арильный и(или) арилметильный заместитель, галогенпроизводными аллильного типа; при этом образуются фосфониевые соли, содержащие β-алкенильный заместитель, циклизация которых в присутствии полифосфорной кислоты приводит к соответствующим гетероциклам. Например, при обработке бензилдифенилфосфина (**359**) аллилбромидом получается бромид аллилбензилдифенилфосфония (**360**), который после циклизации и добавления насыщенного водного раствора гексафторфосфата натрия превращается в нерастворимую в воде соль (**361**) (схема 155) [173].

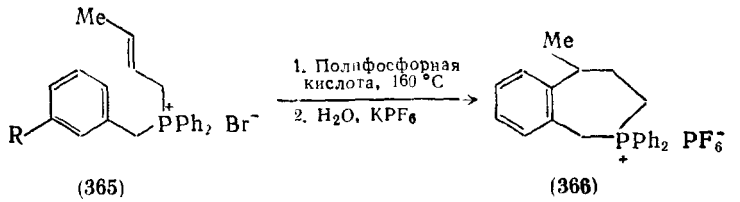


(155)

Этот способ оказался пригоден и для приготовления изомерного производного фосфинолина. Например, при обработке трифенилфосфина (**362**) 1-бромбутеном-2 образуется бромид бутен-2-илтрифенилфосфония (**363**), который после циклизации превращается в гексафторфосфат 1,2,3,4-тетрагидро-4-метил-1,1-дифенилфосфинолиния (**364**) (схема 156). При циклизации соединений (**365**; R = H или Me) образуется не шестичленный, а семичленный гетероцикл (**366**) (схема 157).

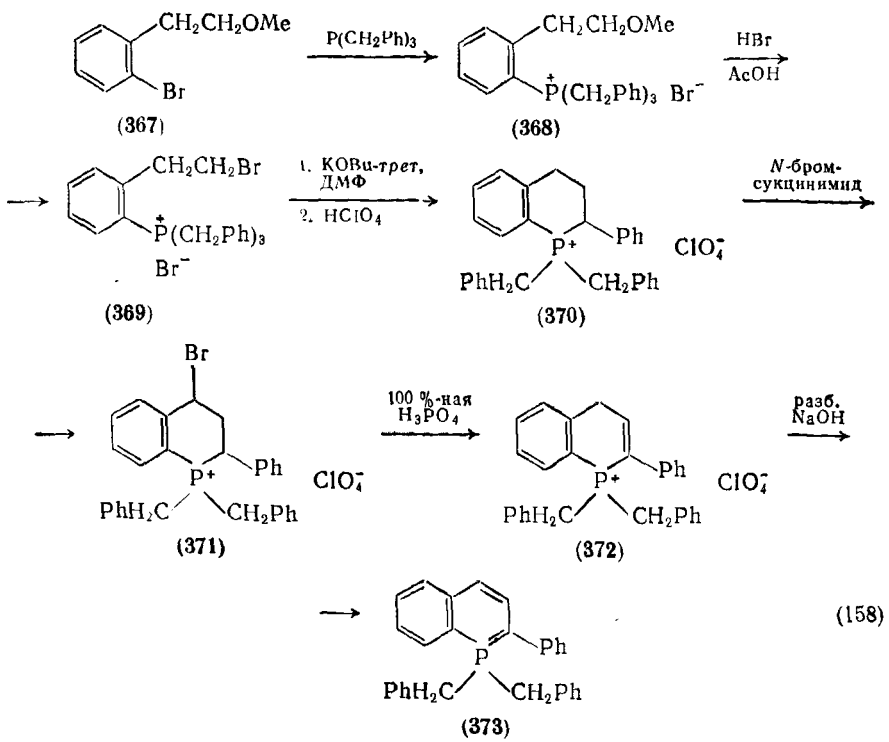


(156)



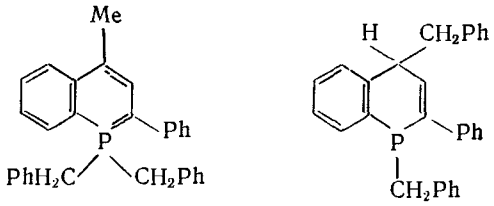
(157)

Фосфинолин (**373**) можно получить из трибензилфосфина. Арилирование трибензилфосфина (2-бромфенилэтил)метиловым эфиром (**367**) приводит к четвертичной соли (**368**). Циклизация полученного из нее бромида (**369**) действием *трет*-бутоксида калия в ДМФ и последующая обработка хлорной кислотой приводят к перхлорату 1,1-дибензил-1,2,3,4-тетрагидро-2-фенилфосфинолиния (**370**). Образование цикла происходит путем внутримолекулярного *C*-алкилирования промежуточного алкилиденового производного. 4-Бромпроизводное (**371**), полученное обработкой перхлората (**370**) *N*-бромсукцинимидом, при нагревании в 100 %-ной фосфорной кислоте дегидробромируется и одновременно изомеризуется, давая соль (**372**), которая депротонируется разбавленным раствором гидроксида натрия с образованием 1,1-дибензил-2-фенилфосфинолина (**373**) (схема 158) [174].



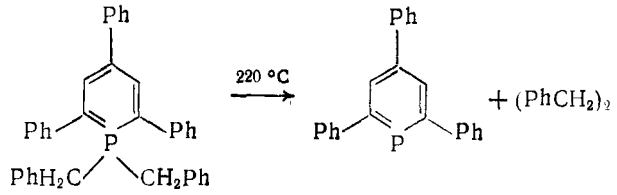
(158)

Фосфинолин (373) образует с метилиодидом фосфониевую соль, депротонирование которой водным гидроксидом натрия приводит к 1,1-дибензил-4-метил-2-фенилфосфинолину (374). При обработке соединения (373) бензоилхлоридом образуется 4-бензоилпроизводное. Первоначально образующаяся фосфониевая соль сразу депротонируется более основным фосфинолином (373) (трансилидирование). Термолиз фосфинолина (373) при 230—250 °С вызывает миграцию бензильной группы в положение 4 с образованием 1,4-дибензил-1,4-дигидро-2-фенилфосфинолина (375). В случае же 1,1-дибензил-2,4,6-трифенилфосфорина (376) нагревание до 220 °С приводит к 2,4,6-трифенилфосфорину (325) и бибензилу (схема 159). Поэтому создается впечатление, что 1,4-дигидрофосфинолины энергетически более предпочтительны, чем фосфинолины.



(374)

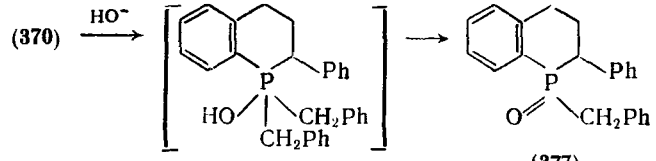
(375)



(159)

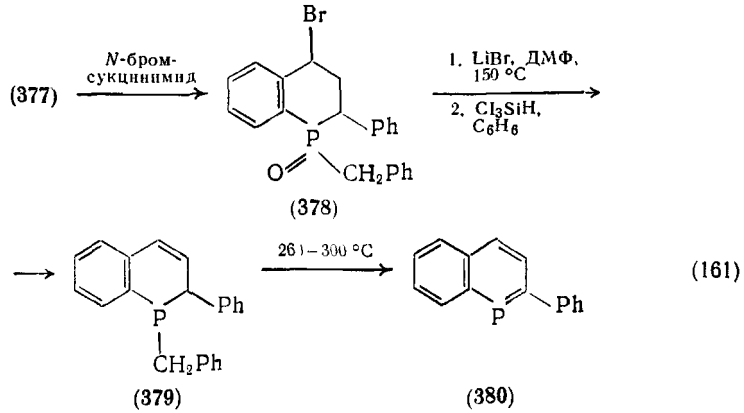
(376) (325)

Тетрафторборат 1,1-дибензил-1,2,3,4-тетрагидро-2-фенилфосфинолиния (370; BF_4^- вместо ClO_4^-) гидролизуется щелочью с образованием 1-бензил-2-фенилтетрагидрофосфинолиноксида-1 (377) (схема 160). Оксид (377) при обработке *N*-бромсукцинимидом дает 4-бромпроизводное (378), из которого при дегидробромировании и последующем восстановлении трихлорсиланом в кипящем бензоле получается 1-бензил-1,2-дигидро-2-фенилфосфинолин (379). Нагревание соединения (379) приводит к 2-фенилфосфинолину (380), первому синтезированному представителю фосфинолинов (схема 161) [175].



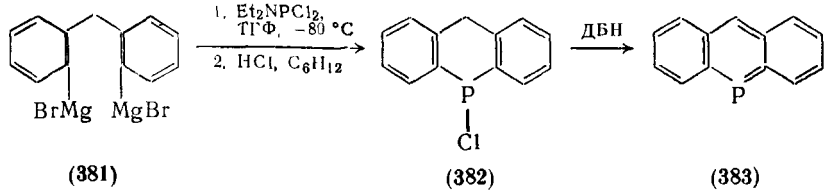
(160)

(377)



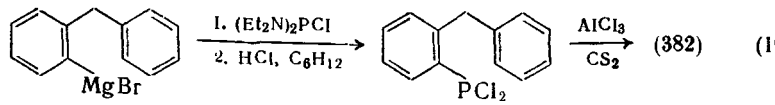
(161)

Для синтеза дибензо[*b*,*e*]фосфорина (9-фосфантрацена) (383) можно использовать полученный из бис(2-бромфенил)метана реагент Гриньяра (381), взаимодействие которого с дихлор(диэтиламино)фосфином в ТГФ и последующая обработка продукта газообразным хлороводородом приводят к 5,10-дигидро-5-хлордибензо[*b*,*e*]фосфорину (382) (схема 162). Альтернативный метод получения хлорпроизводного (382) включает взаимодействие реагента Гриньяра (384), полученного из (2-бромфенил)фенилметана, с хлорбис(диэтиламино)фосфином и выделение 2-бензилфенилдихлорфосфина (385) указанным выше методом. Соединение (385) циклизуется при кипячении с хлоридом алюминия в сероуглероде (схема 163). При дегидрохлорировании хлорпроизводного (382) в дегазированном толуоле с использованием диазабицикло[4.3.0]нонена-5 (ДБН) получается раствор, содержащий дибензо[*b*,*e*]фосфорин (383), который устойчив в течение нескольких дней (см. схему 162).



(162)

(381) (382) (383)

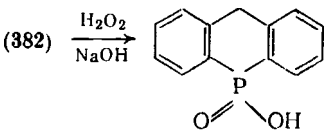


(163)

(384) (385)

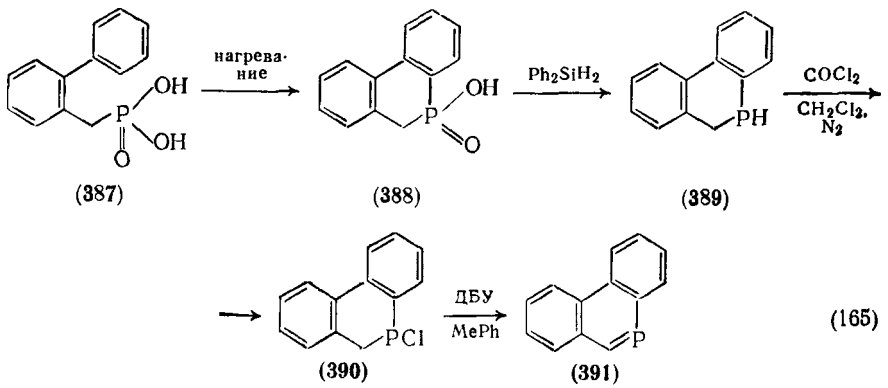
Как ни странно, УФ-спектр фосфорина (383) больше напоминает спектр антрацена, чем акридина. Это соединение невозможно выделить; его УФ-спектр немедленно исчезает в присутствии атмосферного кислорода, очень быстро — при добавлении гидроксида

натрия или безводного хлороводорода и медленно — при добавлении разбавленной кислоты [176]. Неустойчивость дибензо[*b*,*e*]фосфорина (**383**) соответствует высокой реакционной способности положений 9 и 10 антрацена, обусловленной распределением π-электронной плотности. Устойчивое соединение может быть получено введением фенильной группы в положение 10; в этом случае реакционная способность снижена стерическим экранированием. 10-Фенилдибензо[*b*,*e*]фосфорин может быть выделен как твердое кристаллическое вещество, но он чрезвычайно чувствителен к воздуху [177]. Хлорпроизводное (**382**) окисляется пероксидом водорода в растворе гидроксида натрия с образованием 5,10-дигидро-5-гидроксидибензо[*b*,*e*]фосфориноксида-5 (**386**) (схема 164).



(386) (164)

Дибензо[*b*,*d*]фосфорин (9-фосфафенантрен) (**391**) получен из 5,6-дигидро-5-гидроксидибензо[*b*,*d*]фосфориноксида-5 (388), продукта циклодегидратации 2-фенилбензилфосфоновой кислоты (**387**). Восстановление оксида (**388**) дифенилсиланом приводит к 5,6-дигидродибензо[*b*,*d*]фосфорину (**389**), при реакции которого с фосгеном (карбонилдихлоридом) образуется 5,6-дигидро-5-хлордибензо[*b*,*d*]фосфорин (**390**). При дегидрохлорировании хлорпроизводного (**390**) с использованием 1,5-диазабицикло[5.4.0]ундецена-5 (ДБУ) в толуоле получается раствор дибензо[*b*, *d*]фосфорина (**391**) [178] (схема 165). УФ-Спектр последнего в противоположность дибензо[*b*,*e*]фосфорину (**383**) напоминает больше спектр азотсодержащего аналога, чем спектр фенантрена. Фосфорин (**391**) не может быть выделен в чистом виде и его устойчивость, по-видимому, сравнима с устойчивостью дибензо[*b*,*e*]фосфорина (**383**).



(165)

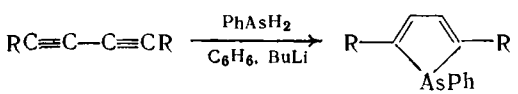
Сравнительное изучение фотоэлектронных спектров 9-фенилфенантрена и 6-фенилдибензо[*b*, *d*]фосфорина показало сходство электронных эффектов, обусловленных sp^2-гибридизованным атомом углерода, связанным с водородом, и sp^2-атомом фосфора [179].

19.3.5. ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ АТОМОМ МЫШЬЯКА, СУРЬМЫ ИЛИ ВИСМУТА

Названия гетероциклов, содержащих один атом мышьяка или сурьмы, строятся подобно названиям соединений, содержащих один атом фосфора; при этом «фосфор» заменяется на «арсен» или «антимон», а «фосфа» на «арса» или «стиба» (где необходимо, «а» опускается).

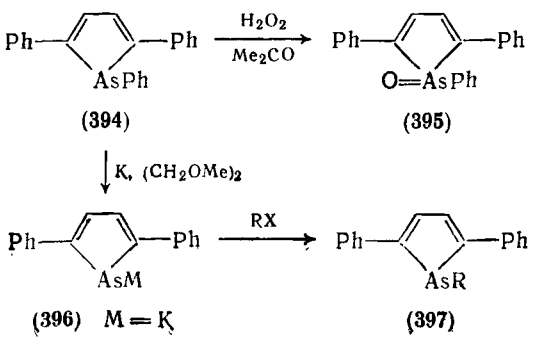
19.3.5.1. Пятичленные гетероциклы с одним атомом мышьяка или сурьмы

Пятичленный аналог пиррола с атомом мышьяка вместо атома азота называется арсол. 1-Фенил-2,5-дизамещенные арсолы (**393**; R = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4, α-$C_{10}H_7$, Me) легко получаются катализируемым основанием циклоприсоединением фениларсина к соответствующему бутадиину-1,3 (**392**) (схема 166) [180]. Химия арсолов напоминает больше химию пирролов, чем фосфолов.



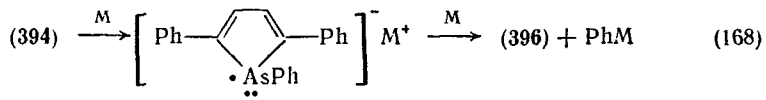
(392) (393) (166)

Окисление 1,2,5-трифениларсола (**394**) пероксидом водорода приводит к оксиду-1 (**395**) (схема 167), однако сульфид и четвертичные соли получить не удается. Трифениларсол (**394**) при действии калия в кипящем диметоксиэтане дает 1-калий-2,5-дифениларсол (**396**; M = K), реакции которого с алкилгалогенидами RX приводят к 1-алкил-2,5-дифениларсолам (**397**; R = Me, Et,



(167)

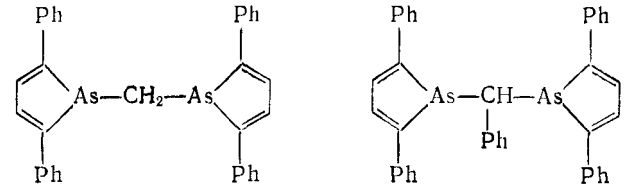
CH_2OMe). При восстановлении литием или калием в диметоксиэтане происходит ступенчатое присоединение двух электронов. Сначала образуется сине-зеленый анион-радикал (**398**), спектр ЭПР которого не имеет тонкой структуры, затем — красно-фиолетовый арсенид (**396**) (схема 168).



(398)

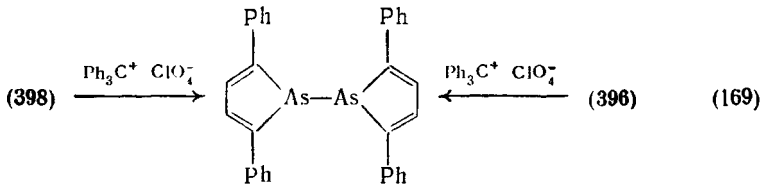
M = Li, K

При реакциях анион-радикала (**398**) с дихлорметаном и бензилиденхлоридом образуются не только монохлоралкиларсолы (**397**; R = CH_2Cl, $CHClPh$), но и двухъядерные арсолы (**399**) и (**400**), возникающие в результате двойного нуклеофильного замещения. И анион-радикал (**398**), и анион литиевого или калиевого производного (**396**) при взаимодействии с трифенилметилперхлоратом превращаются в биарсолил (**401**) [181] (схема 169), который образуется также при окислении ион-радикала в этаноле, при окислении 1-метоксиметил-2,5-дифениларсола нитратом железа(III) и при реакции между 1-литий- и 1-хлор-2,5-дифениларсолом. Биарсолил (**401**) гладко расщепляется при действии щелочных металлов, образуя соответствующие арсениды (**396**).



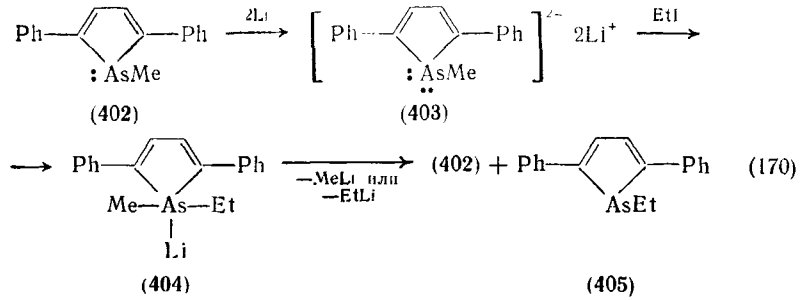
(**399**)

(**400**)

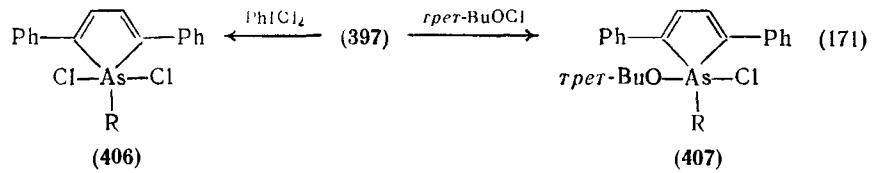


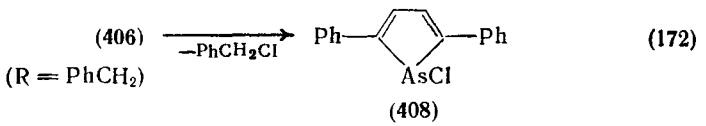
(**401**)

В отличие от трифенилларсола (**397**; R = Ph) 1-метил-2,5-дифениларсол (**402**) при обработке двумя эквивалентами щелочного металла, например лития, образует стабильный дианион (**403**) Последний реагирует с этилиодидом, возможно через пентакоординированные частицы (**404**), с образованием смеси 1-метил- (**402**) и 1-этил-2,5-дифениларсолов (**405**) (схема 170).

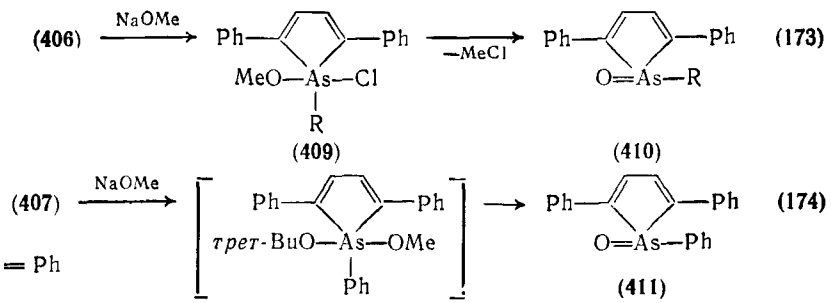


1,2,5-Трифенил- (**394**) и 1-фенил-2,5-диметиларсолы (**393**; R = Me) не способны к образованию четвертичных солей и сульфидов, а при окислении пероксидом водорода дают оксиды лишь с умеренными выходами наряду с не содержащими мышьяк продуктами разложения. Однако арсолы (**397**; R = Me, Ph) гладко хлорируются, образуя устойчивые 1,1-дихлорпроизводные (**406**), а с *трет*-бутилгипохлоритом дают 1-*трет*-бутокси-1-хлорпроизводное (**407**) (схема 171). Дихлорпроизводные термолабильны, но неожиданно устойчивы к воде и спиртам. Бензильное производное (**406**; R = $PhCH_2$) разлагается при комнатной температуре с образованием 2,5-дифенил-1-хлорарсола (**408**) (схема 172).

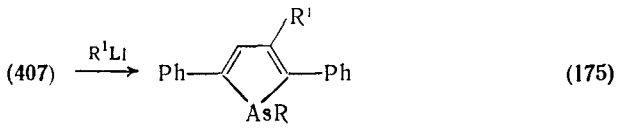




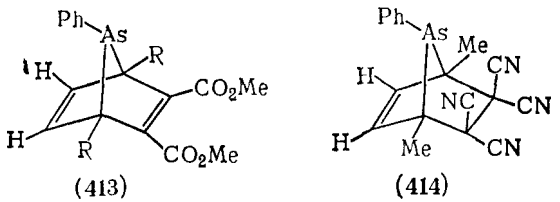
Обработка дихлорпроизводных (**406**) метоксидом натрия (1 экв) приводит к неустойчивым 1-метокси-1-хлорарсолам (**409**), которые спонтанно теряют метилхлорид, давая соответствующие оксиды (**410**) (схема 173). 1-*трет*-Бутокси-1-хлорпроизводные (**407**; R = Ph, $PhCH_2$) в этих условиях не разлагаются до соответствующих оксидов арсолов, а при комнатной температуре в растворе происходит диспропорционирование с образованием соответствующих дихлорпроизводных (**406**). В том случае, когда образуется дихлорпроизводное (406; R = $PhCH_2$), реакция идет дальше и получается 1-хлорарсол (**408**) [182]. При реакции 1-*трет*-бутокси-1,2,5-трифенил-1-хлорарсола (**407**; R = Ph) с метоксидом натрия сразу образуется оксид (**411**) (схема 174).



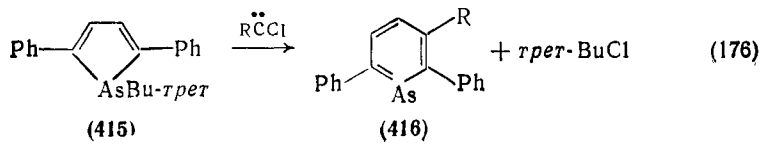
Как можно было бы ожидать на основании рассмотренных выше реакций, при взаимодействии 1-*трет*-бутокси-1-хлорпроизводных (**407**; R = Me, Ph, $C_6H_4NMe_2$) с литийорганическими соединениями должны были бы получаться пентакоординированные арсолы. На самом деле продуктами являются тризамещенные арсолы (**412**) (схема 175). Их образование может быть объяснено как S_N2'-замещение, сопровождающееся ароматизацией вследствие элиминирования молекулы *трет*-бутилового спирта.



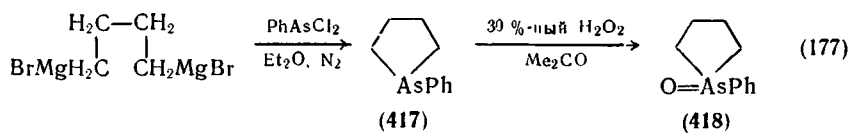
Арсолы (**393**; R = Ph, Me) при взаимодействии с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты превращаются в дизамещенные фталаты через промежуточное образование аддукта (**413**). 2,5-Диметил-1-фениларсол (**393**; R = Me) при обработке тетрацианэтиленом дает устойчивый аддукт (**414**) [180].



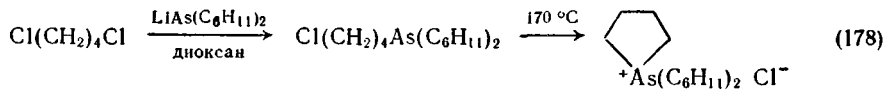
При реакции 1-*трет*-бутил-2,5-дифениларсола (**415**) с фенилхлоркарбеном или дихлоркарбеном образуются арсенины (арсабензолы) (**416**; R = Ph, Cl) (схема 176) [183]. Эта реакция аналогична классическому синтезу пиридинов путем расширения пиррольного цикла [183].

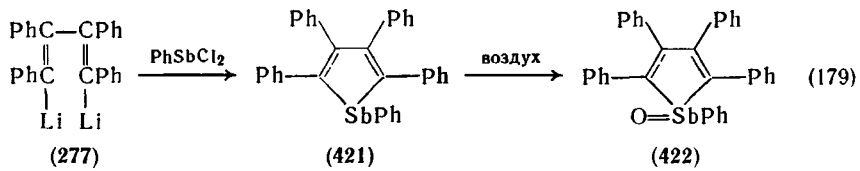


1-Фениларсолан (1-фенилларсолидин, 1-фениларсациклопентан) (**417**) получают взаимодействием димагнийорганического реагента, полученного из 1,4-дибромбутана, с фенилдихлорарсином [184]. Окисление 1-фениларсолана кислородом воздуха было обнаружено Грюттнером в 1916 г., но оксид (**418**) охарактеризован не был. Этот оксид в настоящее время получают обработкой арсолана (**417**) пероксидом водорода в ацетоне (схема 177).



При взаимодействии 1,4-дихлорбутана с литийдициклогексиларсином в диоксане образуется 4-хлорбутилдициклогексиларсин (**419**), который при стоянии в течение нескольких недель при комнатной температуре или при нагревании циклизуется с образованием арсониевой соли (**420**) (схема 178) [185].



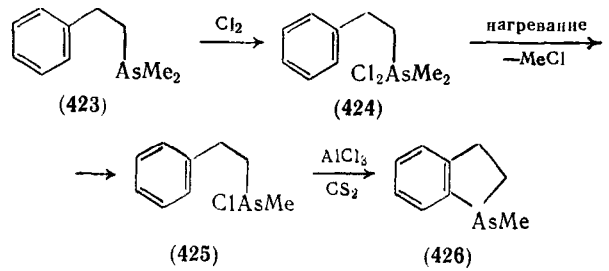


Аналог пиррола, содержащий вместо азота атом сурьмы, называется стибол. Пентафенилстибол (**421**) получают при реакции 1,4-дилитийтетрафенилбутадиена (**277**) с фенилдихлорстибином. Окисление растворов пентафенилстибола кислородом воздуха приводит к оксиду-1 (**422**) [17] (схема (179) без расщепления связи углерод—сурьма.

19.3.5.2. Пятичленные гетероциклы с одним атомом мышьяка или сурьмы, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами

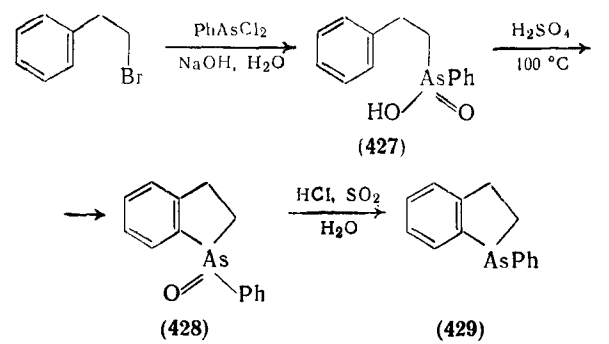
Соединения, которые содержат пятичленный цикл с одним гетероатомом, конденсированный с бензольным кольцом, называют аналогично соединениям, содержащим атом азота. Первый член ряда арсиндолинов, 1-метиларсиндолин (**426**), был получен из диметил(2-фенилэтил)арсина (**423**), продукта реакции 2-фенилэтилмагнийбромида с иоддиметиларсином. Арсин (**423**) взаимодействует непосредственно с хлором, образуя арсиндихлорид (**424**), нагревание которого приводит к выделению метилхлорида и образованию

хлорарсина (**425**). При циклизации последнего получается метиларсиндолин (**426**) (схема 180).



(423) (424) (425) (426) (180)

Позднее 1-фениларсиндолин (**429**) был синтезирован значительно более простым способом. Добавление 2-фенилэтилбромида к фенилдихлорарсину в кипящем водном растворе гидроксида натрия дает фенил(2-фенилэтил)арсиновую кислоту (**427**), которая легко циклизуется под действием серной кислоты в 1-фениларсиндолиноксид-1 (**428**), который без выделения восстанавливается диоксидом серы до 1-фениларсиндолина (**429**) (схема 181) [186].

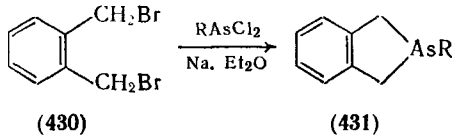


(427) (428) (429) (181)

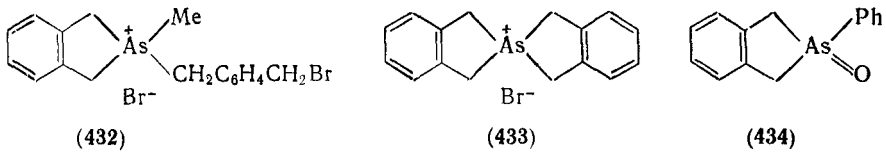
1-Фениларсиндолин (**429**) не дегидрируется до 1-фениларсиндола при кипячении с тетрахлор-*о*-бензохиноном в ксилоле или с палладием на угле в этиленгликоле. Он устойчив также при кипячении в бензоле, содержащем *N*-бромсукцинимид и бензоилпероксид, но легко реагирует с метилиодидом, образуя иодид 1-метил-1-фениларсиндолиния.

2-Фенил- и 2-метилизоарсиндолины (**431**; R = Ph, Me) образуются при взаимодействии 1,2-ди(бромметил)бензола (**430**) в присутствии натрия с фенил- или метилдихлорарсином, соответственно (схема 182) [187]. 2-Метилизоарсиндолин (**431**; R = Me) дает с 1,2-ди(бромметил)бензолом четвертичную соль (**432**), которая при нагревании циклизуется и теряет метилбромид, образуя бромид бис(изоарсиндолиния) (**433**). Фенильное производное (**431**; R=Ph)

легко окисляется при обработке азотной кислотой до соответствующего 1-гидрокси-1-нитрата, который со щелочью дает 1,1-дигидроксипроизводное. При дегидратации последнего получается 2-фенилизоарсиндолиноксид-1 (**434**) [187].

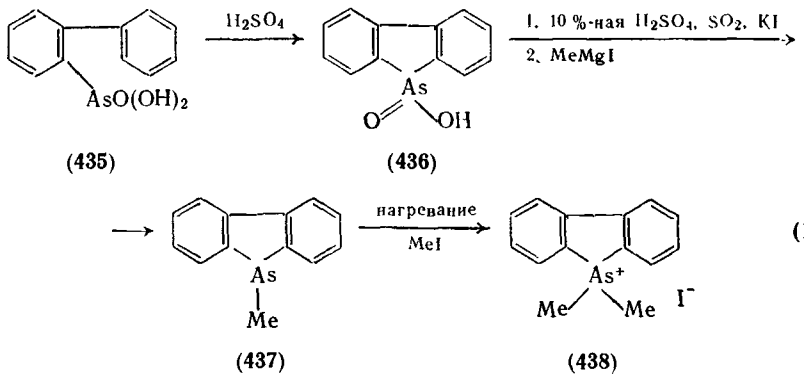


(430) (431) (182)



(432) (433) (434)

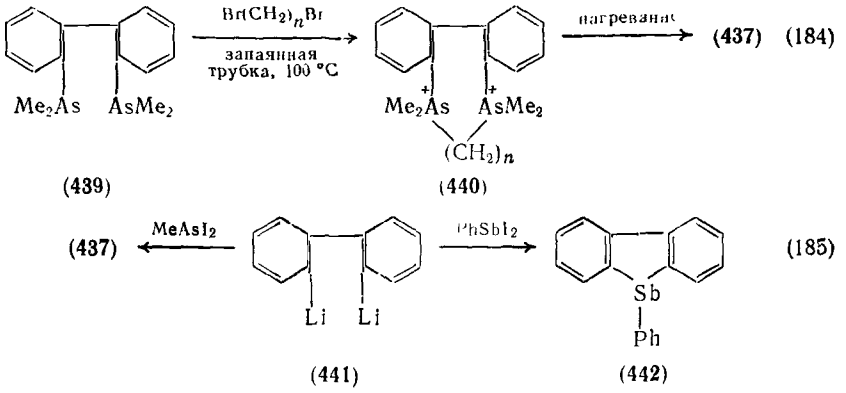
5-Гидроксидибензарсолоксид-5 (2,2′-бифениленарсоновая кислота) (**436**) получается нагреванием с концентрированной серной кислотой бифениларсиновой-2 кислоты (**435**), образующейся из диазотированного 2-аминобифенила и арсенита натрия в щелочном растворе. Оксид (**436**) может быть превращен в 5-иодпроизводное и далее при обработке метилмагнийиодидом — в 5-метилдибензарсол (9-метил-9-арсафлуорен) (**437**), который при нагревании с метилиодидом дает иодид диметиларсония (**438**) (схема 183) [188].



(435) (436) (437) (438) (183)

2,2′-Бифениленбис(диметиларсин) (**439**), взаимодействуя с 1,2-дибромэтаном и 1,3-дибромпропаном, подвергается дикватернизации с образованием циклических дичетвертичных бромидов (**440**; *n* = 2 или 3). При нагревании этих солей происходит замыкание цикла с образованием 5-метилдибензарсола (**437**) [189] (схема 184). 5-Метилдибензарсол (**437**), а также 5-фенилдибензостибол (9-фенил-9-стибафлуорен) (**442**) получают при взаимодействии 2,2′-ди-

литийбифенила (**441**) и соответствующего дигалогенарсина или -стибина (схема 185) [190].



(437) (184)

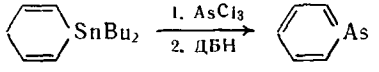
(439) (440)

(437) (441) (442) (185)

19.3.5.3. Шестичленные гетероциклы с одним атомом мышьяка, сурьмы или висмута

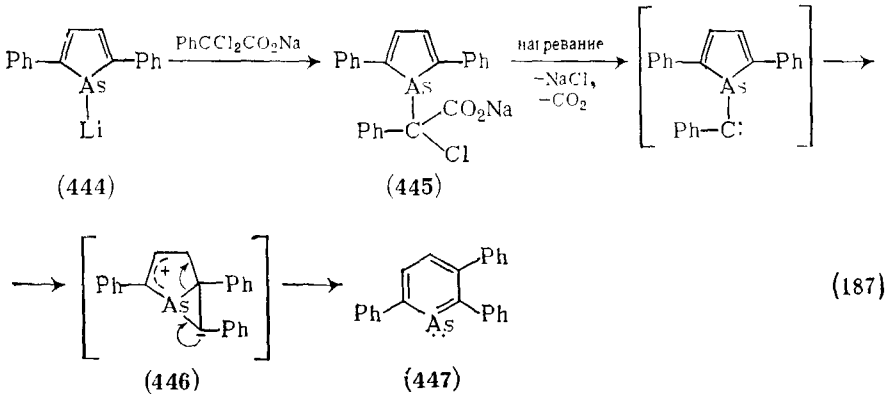
Для шестичленного цикла, содержащего атом мышьяка, аналога пиридина и бензола, используют название арсенин, а также арсабензол. В случае родственного соединения, содержащего атом сурьмы, обычно используется название стибабензол, но согласно правилам IUPAC применимо также название антимонин.

Трихлорид мышьяка и 1,4-дигидро-1,1-дибутилстаннабензол (**322**) (см. разд. 19.3.4.4) в ТГФ вступают в экзотермическую реакцию, образуя гидрохлорид арсенина и дубитилоловодихлорид. Арсенин (**443**) выделяют из его соли обработкой 1,5-диазабицикло[4.3.0]ноненом-5 (ДБН) [161] (схема 186). Он представляет собой жидкость с характерным запахом чеснока; она очень чувствительна к кислороду воздуха и при кратковременном выдерживании на воздухе становится ярко-красной. УФ- и ПМР-спектры указывают на ароматический характер этого соединения.



(322) (443) (186)

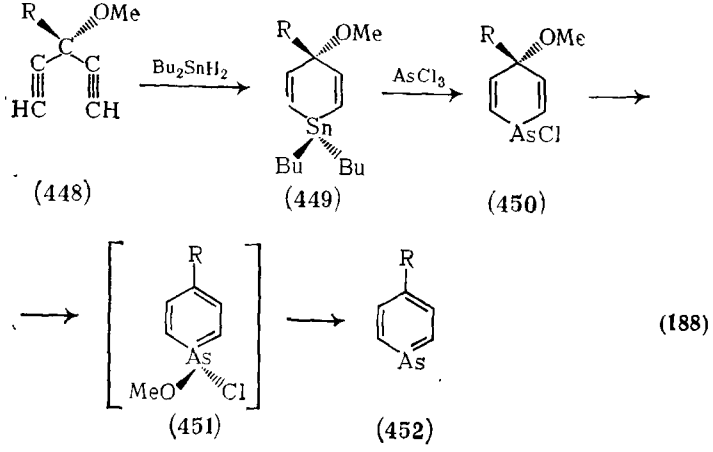
Некоторые замещенные арсенины могут быть получены путем расширения цикла, происходящего при реакции замещенных арсолов (**415**) с карбенами (см. схему 176). Общим методом синтеза триарил- и более высокозамещенных арсенинов является реакция внутримолекулярного внедрения карбенов, при которой в качестве исходных соединений используют некоторые арсолы. 1-Литийарсол (**444**) реагирует с фенилдихлорацетатом натрия с образованием потенциального предшественника карбена (**445**), который разлагается при температуре немного выше температуры плавления, давая с хорошим выходом 2,3,6-трифениларсенин (**447**), устойчивое бесцветное кристаллическое вещество [191]. Этот продукт получается путем внутримолекулярного внедрения карбена, возможно через бициклический бетаиновый арсациклопропан (**446**) (схема 187). Несимметрично замещенные арсолы должны давать два изомерных арсенина при внедрении карбена в положение 2 или 5. Арсолилдихлорацетат натрия, получаемый нагреванием соединения (**444**) с трихлорацетатом натрия при 170 °C, разлагается неустановленным путем.



(444) (445)

(446) (447) (187)

4-Замещенные арсенины синтезированы из 4-замещенных 1,1-дибутил-1,4-дигидро-4-метоксистаннабензолов (**449**; R = Ph, C_6H_{11}, Bu), полученных взаимодействием пентадиинов (**448**) с ди-*н*-бутилоловодигидридом в кипящем метилциклогексане, содержащем азоизобутиродинитрил. 1,4-Дигидро-4-метоксистаннины (**449**; R = Ph, C_6H_{11}, *трет*-Bu) в кипящем ТГФ реагируют с трихлоридом мышьяка, непосредственно образуя 4-замещенные арсенины (**452**). Промежуточные 1,4-дигидроарсенины (**450**) могут быть обнаружены

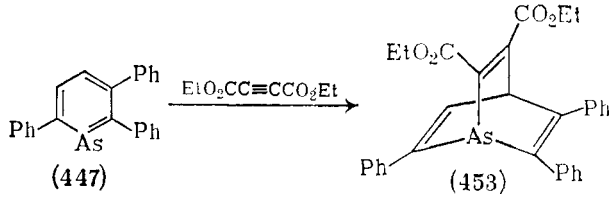


(448) (449) (450)

(451) (452) (188)

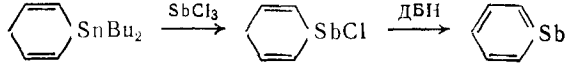
с помощью спектроскопии ЯМР, если соблюдать осторожность, но они спонтанно разлагаются, возможно с промежуточным образованием 1-метокси-1-хлорарсенинов (**451**) [192] (схема 188). 4-Замещенные арсенины (**452**), за исключением кристаллического 4-фениларсенина (**452**; R = Ph), представляют собой бесцветные, перегоняющиеся, чувствительные к воздуху масла. Описанным выше путем из 1,1-дибутил-1,4-дигидро-4-метокси-4-циклогексилстаннабензола и трибромида фосфора (в присутствии трифенилфосфина) может быть получен 4-циклогексилфосфорин.

Арсенины реагируют с нуклеофилами, например с фениллитием, образуя дигидроарсенины (ср. схему 149), с диенофилами дают продукты присоединения. Так, 2,3,6-трифениларсенин (**447**) с диэтиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты дает аддукт (**453**) (схема 189). Он образует также аддукт с гексафторбутином 193] и аринами. Таким образом, арилзамещенные арсенины присоединяют менее реакционноспособные диенофилы, чем арилзамещенные фосфорины.



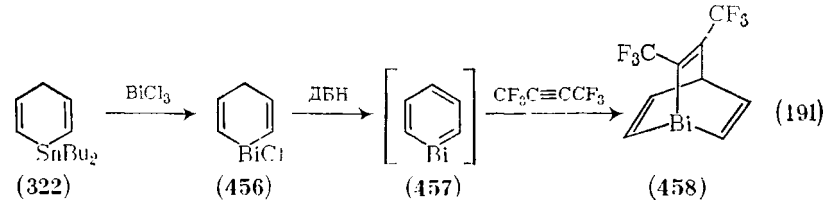
(189)

Содержащий сурьму аналог фосфорина и арсенина, обычно называемый стибабензолом (**455**), получают подобным образом из 1,1-дибутил-1,4-дигидростаннабензола (**322**) (см. также схемы 140 и 186) через хлорпроизводное (**454**) (схема 190). Это чрезвычайно лабильное соединение, оно быстро полимеризуется при —80 °С с образованием твердой коричневой смолы, но с ним удобно работать в растворе в инертной атмосфере. Спектр ПМР стибабензола характерен для гетероароматических соединений элементов подгруппы VB Периодической системы. Сигнал α-протонов имеет вид дублета в чрезвычайно слабом поле, в то время как сигналы β- и γ-протонов находятся в области, характерной для нормальных ароматических соединений. Химические сдвиги (в τ-шкале) для α-протонов составляют: 1,9 (пиридин), 1,4 (фосфорин), 0,7 (арсенин), —0,7 (стибабензол). Этот прогрессирующий сдвиг в слабое поле, возможно, связан с изменениями магнитной анизотропии по мере увеличения размеров гетероатома. Этот эффект должен уменьшаться для более удаленных β- и γ-протонов, и, действительно, химические сдвиги этих протонов у вышеназванных соединений не очень отличаются [194].



(190)

Делались попытки получить бисмабензол (бисмин) (**457**) взаимодействием 1,1-дибутил-1,4-дигидростаннабензола (**322**) и трихлорида висмута. Можно выделить твердый 1,4-дигидро-1-хлорбисмабензол (**456**), однако последующая его обработка 1,5-диазабицикло[4.3.0]ноненом-5 (ДБН) вызывает экзотермическую реакцию с выделением хлороводорода и образованием полимерного вещества.

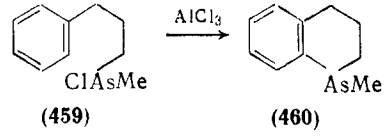


(191)

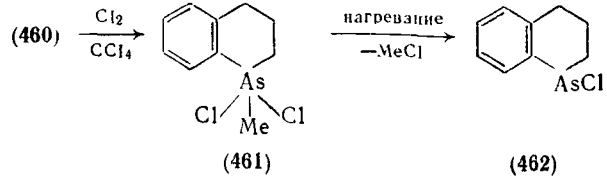
Однако добавление гексафторбутина при низкой температуре после осаждения гидрохлорида (**456**) дает аддукт (**458**) (схема 191). Эта реакция приводилась как доказательство образования (6*p*—2*p*)π-связи в промежуточном бисмабензоле [195].

19.3.5.4. Шестичленные гетероциклы с одним атомом мышьяка или сурьмы, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами

Названия соединений, у которых гетероцикл конденсирован с одним бензольным кольцом, производятся из названий родственных азотсодержащих гетероциклов: например, арсинолины и изоарсинолины. 1,2,3,4-Тетрагидро-1-метиларсинолин (**460**) легко получается циклизацией метил(3-фенилпропил)хлорарсина (**459**) в присутствии хлорида алюминия [196] (схема 192). Он легко образует дихлорид (**461**), который при нагревании гладко разлагается с образованием 1-хлорарсинолина (**462**) (схема 193). С метилиодидом соединение (**460**) дает иодид 1,2,3,4-тетрагидро-1,1-диметиларсинолиния, который в спиртовых растворах претерпевает частичное расщепление цикла, и поэтому находится в равновесии с 2-(3-иодпропил)фенилдиметиларсином.

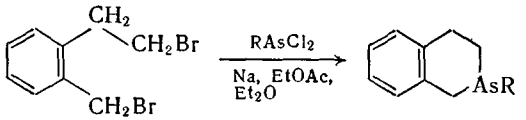


(192)



(193)

Конденсация 2-(2-бромэтил)бензилбромида (**463**) по Михаэлису с фенил- и метилдихлорарсинами в присутствии металлического натрия и этилацетата приводит к 2-фенил- и 1,2,3,4,-тетрагидро-2-метилизоарсинолинам (**464**; R = Ph, Me) (схема 194). Метильное производное (**464**; R = Me) более чувствительно к окислению кислородом воздуха, чем фенильный аналог, но оно образует кристаллический иодид 1,2,3,4-тетрагидро-2,2-диметилизоарсинолиния. Подобно тетрагидро-2-метиларсинолину (**460**) оно легко превращается в дихлорпроизводное, отщепляющее при нагревании метилхлорид с образованием 1,2,3,4-тетрагидро-2-хлоризоарсинолина (**464**; R = = Cl) [197]. При кипячении последнего в пиридине не наблюдается отщепления хлороводорода с образованием 3,4-дигидроизоарсинолина. Взаимодействие дилитийфениларсенида с 1-бромметил-2-(2-бромэтил)бензолом приводит к 1,2,3,4-тетрагидро-2-фенилизоарсинолину (**464**; R = Ph) [198].

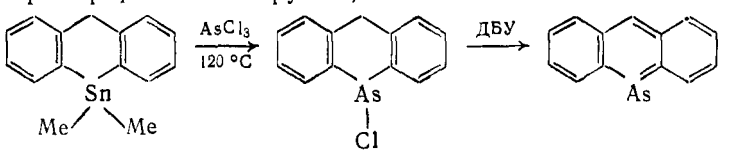


(194)

(**463**) (**464**)

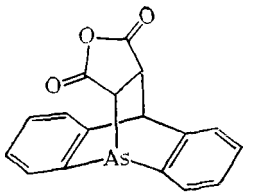
Линеарно конденсированные соединения, содержащие шестичленное кольцо с атомом мышьяка или сурьмы и два бензольных кольца, обычно называют дибензо[*b*,*e*]арсенинами (9-арсантраценами) и стибантраценами, соответственно.

9,10-Дигидро-9,9-диметил-9-станнантрацен (**465**) при нагревании с трихлоридом мышьяка с хорошим выходом превращается в 5,10-дигидро-5-хлордибензо[*b*,*e*]арсенин (**466**) и диметилоловодихлорид. Обработка хлорпроизводного (**466**) такими основаниями, как 1,5-диазабицикло[5.4.0]ундецен-5 или триэтиламин, дает дибензо[*b*,*e*]арсенин (**467**) (схема 195), который устойчив только в растворе и полимеризуется при попытке выделения. Он разлагается в растворе в присутствии кислорода или хлороводорода и образует по реакции Дильса — Альдера аддукт (**468**) с малеиновым ангидридом. Отщепление хлороводорода от соединения (**466**) может быть подтверждено масс-спектрометрически; УФ-спектр дибензоарсенина (**467**) [199] соответствует спектру дибензофосфорина (**383**). Соединение (**467**) представляет первый пример, показывающий возможность стабилизации (4*p*—2*p*)π-связи мышьяк—углерод в ароматическом соединении, удовлетворяющем правилу Хюккеля. Устойчивость дибензоарсенина повышается с введением заместителя, например фенильной группы, в положение 10.

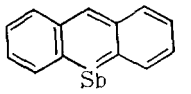


(195)

(**465**) (**466**) (**467**)

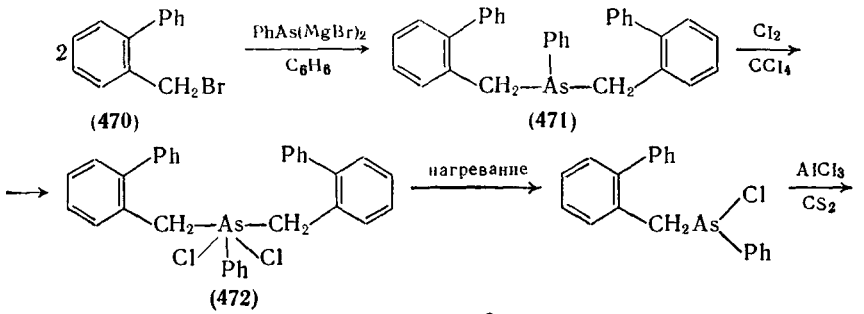


(**468**)

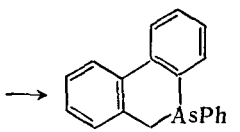


(**469**)

Попытки синтезировать 9-стибантрацен (**469**) до сих пор были безуспешными. Промежуточный 9,10-дигидро-9-хлор-9-стибантрацен при обработке подходящими основаниями количественно отщепляет хлороводород, но даже при низкой температуре образуются только полимерные продукты.



(**470**) (**471**) (**472**)



(196)

(**474**)

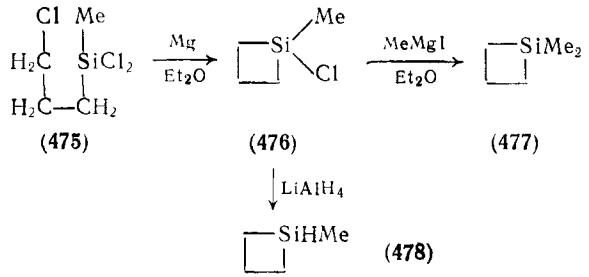
5,6-Дигидро-5-фенилдибензо[*b*,*d*]арсенин (**474**) может быть синтезирован методом, приведенным на схеме (196) [200]. Сначала 2 моль 2-фенилбензилбромида (**470**) обрабатывают 1 моль димагнийорганического соединения, полученного из фенилмагнийбромида и фениларсина, в результате чего образуется фенилбис(2-фенилбензил)арсин (**471**). Последний далее превращается в дихлорарсин (**472**), который при нагревании легко отщепляет одну из бензильных групп с образованием фенил(2-фенилбензил)хлорарсина (**473**). Циклизация этого продукта действием хлорида алюминия в сероуглероде дает 5,6-дигидро-5-фенилдибензо[*b*,*d*]арсенин (**474**). Он образует кристаллические метиодид, метопикрат, комплексы с дихлоридом и дибромидом палладия.

19.3.6. ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ АТОМОМ КРЕМНИЯ

Названия гетероциклов, содержащих один атом кремния, обычно образуются из названия родственного карбоциклического соединения или корня из табл. 19.3.2 с помощью приставки «сила».

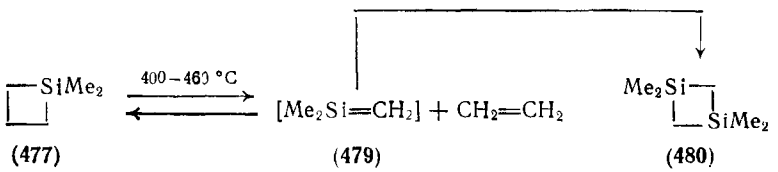
19.3.6.1. Четырехчленные гетероциклы с одним атомом кремния

1-Метил-1-хлорсилациклобутан (**476**) получают кипячением в эфире метил-3-хлорпропилдихлорсилана с магнием, активированным парами иода. Реакция соединения (**476**) с метилмагнийиодидом приводит к 1,1-диметилсилациклобутану (**477**) [201] (схема 197), а восстановление алюмогидридом лития — к 1-метилсилациклобутану (**478**).

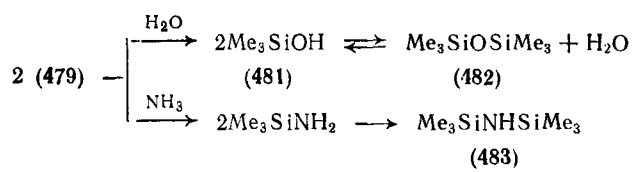


(475) (476) (477) (478) (197)

При термическом разложении 1,1-диметилсилациклобутана (**477**) в интервале температур 400—460 °С образуются только этилен и 1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилациклобутан (**480**) (схема 198) [202].



(477) (479) (480) (198)



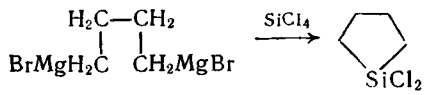
(481) (482) (483) (199)

Образование интермедиата (**479**), содержащего кратную связь углерод—кремний, подтверждается рядом химических реакций. Действительно, последняя ступень рассматриваемого превращения является сама по себе примером весьма обычной реакции 1,2-циклоприсоединения непредельных соединений. Эта реакция протекает легче, если при двойной связи имеются подходящие (электроноакцепторные) заместители. Возможно, что большая длина связи углерод—кремний мешает эффективному перекрыванию *p*-электронов этих атомов для образования очень устойчивой двойной связи. Поэтому циклодимеризация протекает значительно легче, чем в случае любых соединений, содержащих двойную углерод-углеродную связь. Реакции интермедиата (**479**) с водой или аммиаком приводят к продуктам (**481**), (**482**) и (**483**) (схема 199), образование

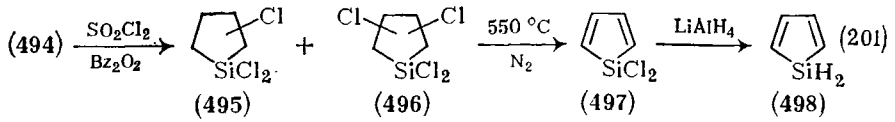
которых легко объясняется существованием двойной связи углерод—кремний. Эти реакции имеют бо́льшую скорость, чем циклодимеризация.

19.3.6.2. Пятичленные гетероциклы с одним атомом кремния

Ненасыщенная циклическая система, включающая атом кремния, например силациклопентадиен (силол) (**498**), лучше всего может быть получена исходя из насыщенного дихлорпроизводного — 1,1-дихлорсилациклопентана (1,1-дихлорсилолана) (**494**). Соединение (**494**) синтезируют взаимодействием тетрахлорида кремния с реагентом Гриньяра (**493**), полученным из 1,4-дибромбутана [203] (схема 200). Обработка дихлорпроизводного (**494**) 2 экв сульфурилхлорида и каталитическим количеством бензоилпероксида приводит к смеси монохлорированного (**495**) и дихлорированного (**496**) продуктов, которые можно разделить фракционной перегонкой. При термическом дегидрохлорировании дихлорпроизводного (**496**) в атмосфере азота получается 1,1-дихлорсилациклопентадиен (**497**), который при восстановлении алюмогидридом лития в диглиме дает силациклопентадиен (**498**) (схема 201) [204].

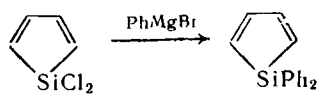


(493) (494) (200)

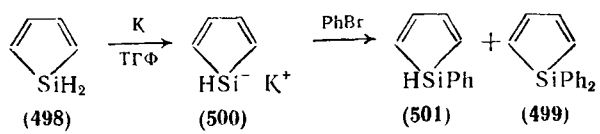


(495) (496) (497) (498) (201)

В 1,1-дихлорсилациклопентадиене (**497**), подобно практически всем хлорсиланам, атомы хлора легко замещаются нуклеофильными реагентами. При действии фенилмагнийбромида он превращается в 1,1-дифенилсилациклопентадиен (**499**) (схема 202). Силациклопентадиен (**498**) реагирует непосредственно с калием с выделением водорода и образованием силациклопентадиенида калия (**500**) (схема 203).



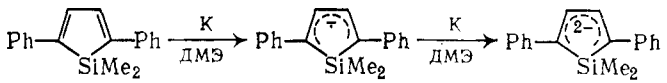
(497) (499) (202)



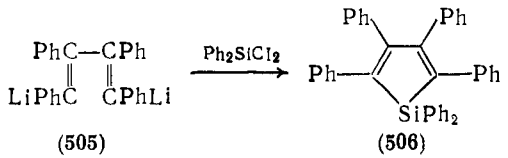
(498) (500) (501) (499) (203)

Сравнение спектров ЯМР силациклопентадиена (**498**) и силациклопентадиенида калия (**500**) доказывает, что в этой реакции на металл замещаются именно атомы водорода, связанные с кремнием. Дивинилсилан, аналог силациклопентадиена с открытой цепью, в сравнимых условиях не реагирует с калием со сколько-нибудь заметной скоростью. Это заставляет предположить, что движущей силой реакции является резонансная стабилизация силациклопентадиенид-аниона. Силациклопентадиенид калия реагирует с бромбензолом с образованием смеси 1-фенил- (**501**) и 1,1-дифенилсилациклопентадиенов (**499**) [205] (схема 203). Растворы силациклопентадиенида калия в ТГФ окрашены; спектр этого соединения в видимой области очень похож на спектр циклопентадиенида калия.

При восстановлении 1,1-диметил-2,5-дифенил-1-силациклопентадиена (**502**) натрием или калием в диметоксиэтане (ДМЭ) образуется анион-радикал (**503**), обнаруживаемый методом ЭПР. Однако последующая реакция с калием приводит к постепенному исчезновению сигнала ЭПР. Это объясняется образованием анион-радикала (**503**) и его восстановлением в дианион (**504**) [206] (схема 204). Силациклопентадиен (**502**) получается при дегидробромировании *транс*-2,5-дибром-1,1-диметил-2,5-дифенил-1-силациклопентана. Взаимодействие 1,4-дилитийтетрафенилбутадиена (**505**) и дифенилдихлорсилана приводит к гексафенилсилациклопентадиену (**506**) (схема 205) [17].

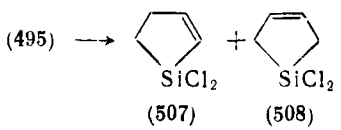


(204)

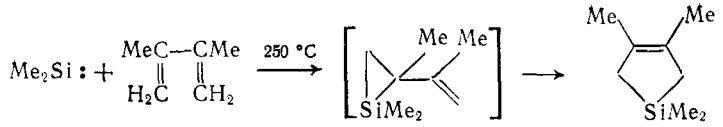


(205)

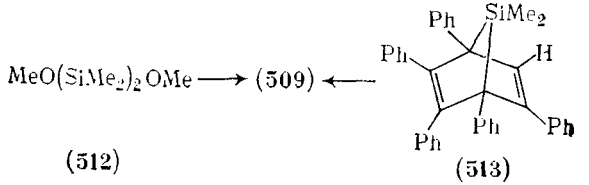
По данным ГЖХ монохлорированный продукт (**495**) представляет собой смесь α- и β-изомеров (1 : 9). Дегидрохлорирование продукта (**495**) нагреванием с хинолином приводит к смеси 1,1-дихлорсилациклопентена-2 (**507**) и 1,1-дихлорсилациклопентена-3 (**508**) состава 22 : 78 [204] (схема 206). 1,1,3,4-Тетраметилсилациклопентен-3 (**511**) получен нагреванием смеси 2,3-диметилбутадиена (**510**) и диметилсилилена (**509**), который генерируется пиролизом *сим*-диметокситетраметилдисилана (**512**), или 7-силанорборнадиена (**513**) (схемы 207, 208) [207].



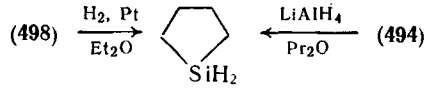
(206)



(207)



(208)

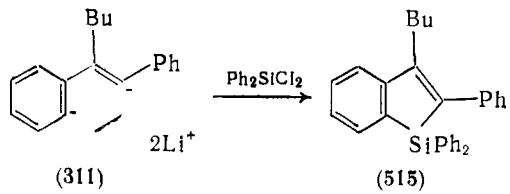


(209)

Силациклопентан (силолан) (**514**) получается при восстановлении силациклопентадиена (**498**) водородом в присутствии платины [204] или при обработке 1,1-дихлорсилациклопентана (**494**) алюмогидридом лития (схема 209) [203].

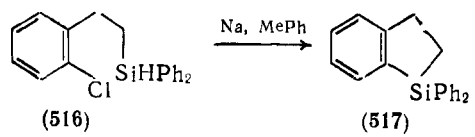
19.3.6.3. Пятичленные гетероциклы с одним атомом кремния, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами

При взаимодействии дилитиевого интермедиата (**311**) и дифенилдихлорсилана образуется 3-*н*-бутил-1,1,2-трифенил-1-силаинден (**515**) (схема 210) [159].



(210)

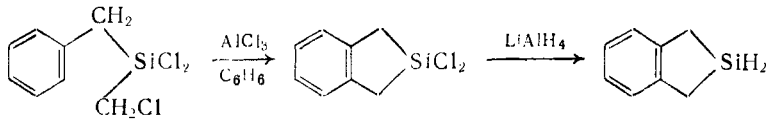
1,1-Дифенил-1-силаиндан (**517**) получен циклизацией дифенил-[2-(2-хлорфенил)этил]силана (**516**) действием металлического натрия в толуоле [208] (схема 211). Силан (**516**) получается при взаимодействии дифенилхлорсилана с реагентом Гриньяра из 1-(2-бромэтил)-2-хлорбензола.



(211)

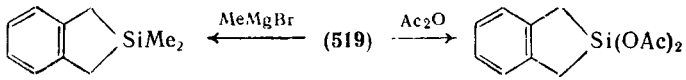
2-Силаиндан (**520**) получен действием алюмогидрида лития на 2,2-дихлор-2-силаиндан (**519**), образующийся при кипячении в бензоле бензилхлорметилдихлорсилана с хлоридом алюминия [209]

(схема 212). 2,2-Дихлор-2-силаиндан (**519**) при реакции с метилмагнийбромидом превращается в 2,2-диметил-2-силаиндан (**521**), а при нагревании с уксусным ангидридом — в 2,2-диацетоксипроизводное (**522**) (схема 213).



(212)

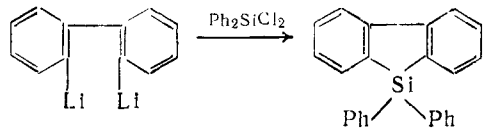
(518) (519) (520)



(213)

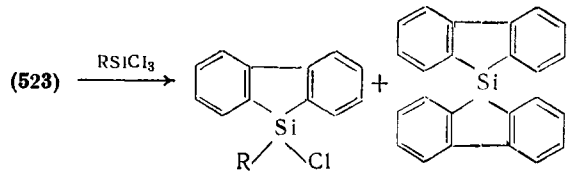
(521) (522)

Первый синтезированный дибензосилол (силафлуорен), 5,5-дифенилдибензосилол (**524**), был получен обработкой 2,2′-дилитийбифенила (**523**) дифенилдихлорсиланом [210] (схема 214). Метил- и фенилтрихлорсиланы реагируют с дилитиевым соединением (**523**), образуя с прекрасными выходами соответственно 5-метил-5-хлор- и 5-фенил-5-хлордибензосилолы (**525**; R = Me или Ph) наряду с небольшим количеством 5,5′-спироби(дибензосилола) (**526**) (схема 215). При взаимодействии 5-метил-5-хлордибензосилола (**525**; R = Me) с 2,2′-дилитийбифенилом (**523**) получаются 5,5′-спироби(дибензосилол) (**526**) и 5,5-диметилдибензосилол (**527**) [211] (схема 216). Соединение (**526**) было единственным продуктом, выделенным при реакции между 2,2-дилитийбифенилом (**523**) и гексахлордисиланом.



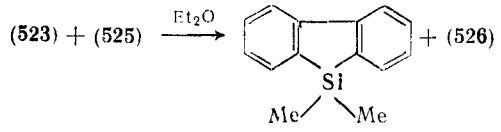
(214)

(523) (524)



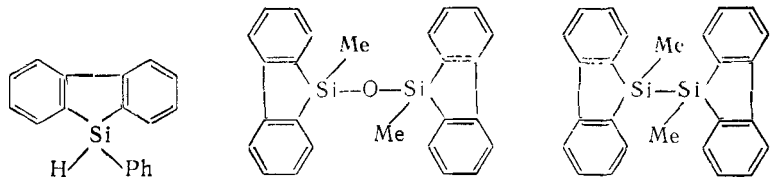
(215)

(525) (526)



(216)

(527)

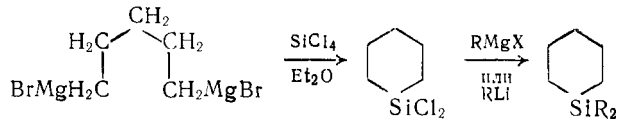


(528) (529) (530)

Реакции 5-алкил- или 5-арилхлордибензосилолов с различными реагентами обычно протекают ожидаемым путем. Например, 5-фенил-5-хлордибензосилол (**525**; R = Ph) восстанавливается алюмогидридом лития с образованием 5-фенилдибензосилола (**528**). 5-Метил-5-хлордибензосилол (**525**; R = Me) при обработке гидроксидом натрия дает 5,5′-оксибис(5-метилдибензосилол) (**529**), а при кипячении с натрием в ксилоле — 5,5′-диметил-5,5′-би(дибензосилол) (**530**), содержащий связь кремний—кремний.

19.3.6.4. Шестичленные гетероциклы с одним атомом кремния

Первыми синтезированными гетероциклами этого типа были соединения, содержащие насыщенное кольцо. Так, 1,1-дихлор-1-силациклогексан (**532**) был получен при взаимодействии тетрахлорида кремния с реагентом Гриньяра (**531**) из 1,5-дибромпентана [212] (схема 217), а также пропусканием 1,5-дихлорпентана над нагретой смесью кремния и меди (9 : 1) [213].

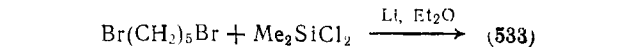


(217)

(531) (532) (533)

R = алкил, X = галоген

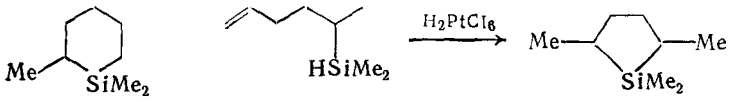
1,1-Дихлорсилациклогексан (**532**) реагирует, но очень медленно, с соответствующими реагентами Гриньяра, образуя 1,1-диалкил-1-силациклогексаны (**533**; R = алкил) (схема 217). При использовании более реакционноспособных литийорганических соединений алкилирование протекает легко [203]; таким путем были получены также 1,1-диарилпроизводные. Силациклогексаны не удалось получить взаимодействием 1,5-дилитийпентана с диалкил- или диарилдихлорсиланами, однако 1,1-диметил-1-силациклогексан (**533**; R = Me) получен при добавлении смеси 1,5-дибромпентана (**534**) и диметилдихлорсилана к измельченному литию в эфире, охлаждаемом сухим льдом в ацетоне [214] (схема 218). Этим методом могут быть получены и пятичленные циклические аналоги.



(218)

(534)

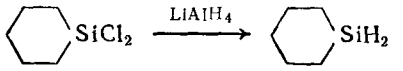
Для синтеза шестичленных кремнийсодержащих гетероциклов можно было бы использовать реакцию гидросилилирования, но в ряде случаев она приводит к силациклопентану, а не к ожидаемому силациклогексану. Например, 5-(диметилсилил)гексен-1 (**535**) при обработке платинохлористоводородной кислотой [гексахлороплатинатом(IV) водорода] дает равные количества *цис*- и *транс*-изомеров 1,1,2,5-тетраметилсилациклопентана (**536**) (схема 219) и только следы 1,1,2-триметилсилациклогексана (**537**) [215].



(219)

(**537**) (**535**) (**536**)

Восстановление 1,1-дихлорсилациклогексана (**532**) алюмогидридом лития приводит к силациклогексану (**538**) (схема 220). Попытки дегидрирования силациклогексана нагреванием с платиной сопровождались его расщеплением и не привели к ароматическому силану. Силациклогексан подобно соответствующим соединениям с открытой цепью подвергается щелочному гидролизу, причем относительная реакционная способность циклических органосиланов зависит от размера цикла и убывает в ряду: 5 > 7 > открытая цепь > 6 (цифра означает число атомов в цикле) [216].

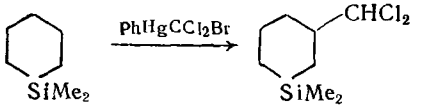


(220)

(**532**) (**538**)

1,1-Диметилсилациклогексан и 1,1-диметилсилациклопентан хлорируются действием хлора или сульфурилхлорида в присутствии или в отсутствие инициаторов радикальной реакции, образуя в основном 1-хлорметильное производное. Присутствие инициатора не изменяет существенно степени хлорирования метильных групп, однако при этом увеличивается доля продукта реакции по β-углеродному атому цикла (по отношению к атому кремния) и уменьшается доля продукта реакции по α-атому углерода [217].

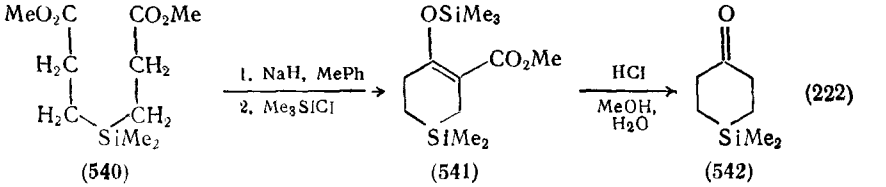
Внедрение CCl_2 происходит исключительно по β-C—H-связи сила- и станнациклогексанов. Например, при кипячении в бензоле 1,1-диметилсилациклогексана (**533**) и (бромдихлорметил)фенилртути единственным продуктом является 1,1-диметил-3-дихлорметилсилациклогексан (**539**) (схема 221) [218].



(221)

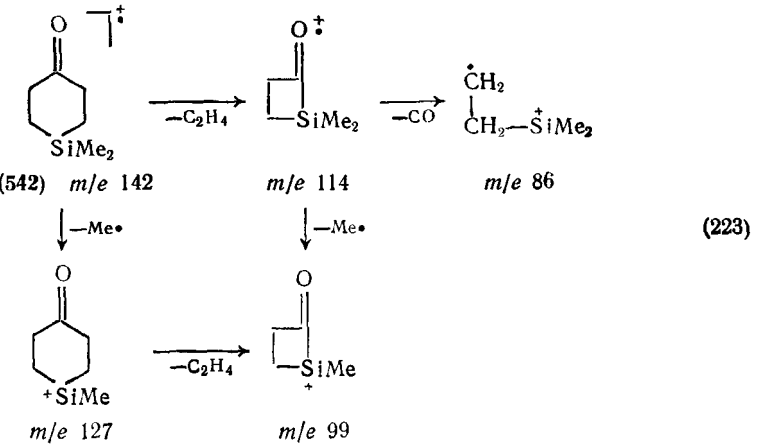
(**533**) (**539**)

4,4-Диметил-4-силациклогексанон (**542**) получен циклизацией диметилбис(2-метоксикарбонилэтил)силана (**540**) с использованием модифицированной реакции Дикмана. Поскольку связь углерод—кремний значительно длиннее, чем простая связь углерод—углерод, синтез шестичленного цикла, содержащего кремний, может быть подобен получению семичленного карбоцикла. Чтобы достичь приемлемого выхода, образующийся при циклизации по Дикману енолят-анион улавливают в виде эфира (**541**) путем быстрого добавления триметилхлорсилана. Для удаления защитной триметилсилильной группировки и декарбоксилирования образующейся при этом β-кетокислоты эфир (**541**) кипятят с водно-метанольным раствором хлороводорода [219] (схема 222). Набор фрагментов, образующихся при масс-спектрометрическом исследовании диметилсилациклогексанона (**542**), приведен на схеме (223); на всех стадиях фрагментации наблюдалось образование метастабильных ионов.



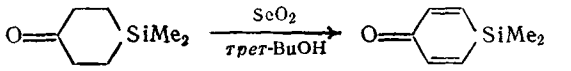
(222)

(**540**) (**541**) (**542**)



(223)

Окисление (**542**) диоксидом селена в кипящем *трет*-бутиловом спирте приводит к 4,4-диметилсилациклогексадиенону-1 (**543**) (схема 224) [220].

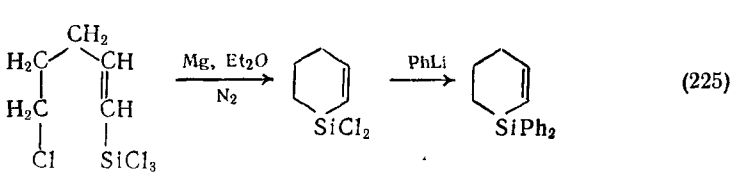


(224)

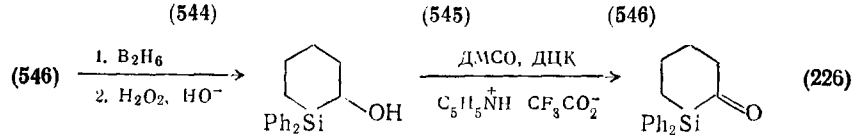
(**542**) (**543**)

Циклический кремнийсодержащий олефин, 1,1-дихлорсилациклогексен-2 (**545**), получают циклизацией 1-трихлорсилил-5-хлор-

пентена-1 (544) в эфире в присутствии магния (схема 225). Замыкание цикла протекает гладко, если исходный олефин содержит выше 75 % *цис*-изомера [221]. Обработка дихлорпроизводного (545) фениллитием приводит к 1,1-дифенилсилациклогексену-2 (546), который при гидроборировании и окислении дает преимущественно продукт (547), в котором гидроксильная группа присоединена к атому углерода, соседнему с атомом кремния. Окисление этого соединения триоксидом хрома приводит главным образом к продуктам расщепления, в то время как окисление с использованием дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) с трифторацетатом пиридиния в диметилсульфоксиде дает 1,1-дифенилсилациклогексанон-2 (548) (схема 226) [222].

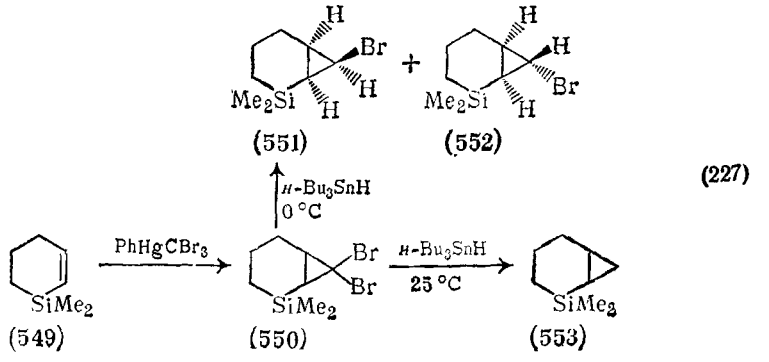


(544) (545) (546) (225)



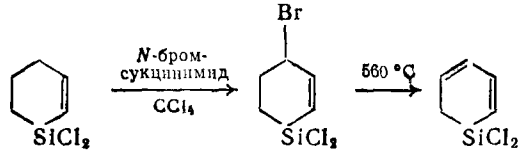
(547) (548) (226)

1,1-Диметилсилациклогексен-2 (549) при взаимодействии с дибромкарбеном, генерированным термолизом (трибромметил)фенилртути, образует 7,7-дибром-2,2-диметил-2-силаноркаран (550), который при обработке три-*н*-бутилоловогидридом дает в зависимости от условий реакции или *эндо*- (551) и *экзо*-7-бром-2,2-диметил-2-силаноркараны (552), или 2,2-диметил-2-силаноркаран (553) [223] (схема 227). При действии ионов серебра или при пиролизе в присутствии хинолина происходит отщепление бромоводорода от дибромида (550) и разрушение его циклической системы.



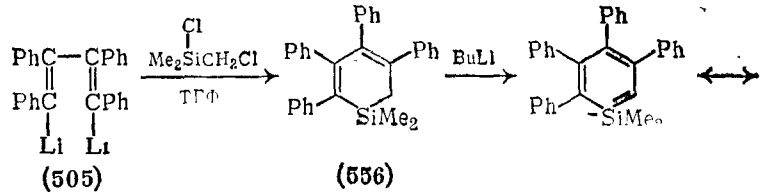
(549) (550) (551) (552) (553) (227)

Дихлорсилациклогексен (545) был превращен в 1,1-дихлорсилациклогексадиен (555) путем аллильного бромирования с последующим дегидробромированием. Бромирование легко протекает при использовании *N*-бромсукцинимида, при этом главным продуктом является 4-бром-1,1-дихлорсилациклогексен-2 (554). Обработка этого соединения хинолином и хлоридом железа(III) с целью дегидробромирования приводит только к частичной или полной деструкции исходного вещества. Однако при пиролизе в качестве главного продукта образуется требуемый 1,1-дихлорсилациклогексадиен (555) (схема 228) наряду с небольшими количествами 1,1-дихлорсилациклогексенов-2 и-3 [221].

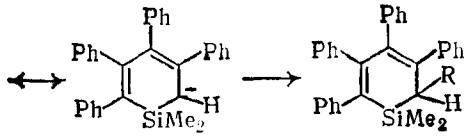


(545) (554) (555) (228)

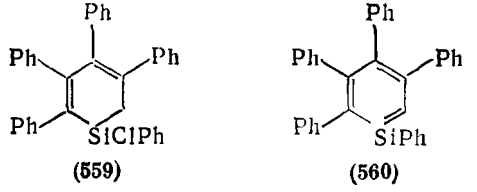
Силациклогексадиен (556) образуется при взаимодействии 1,4-дилитийтетрафенилбутадиена (505) с диметил(хлорметил)хлорсиланом. С бутиллитием он дает красный анион (557), который с D_2O и Me_3SiCl образует соответствующий 2-замещенный силациклогексадиен (558; R = D или Me_3Si) (схема 229) [224]. Силабензол получить не удалось. Так, хотя возможно количественное отщепление хлороводорода от 1,2,3,4,5-пентафенил-1-хлорсилациклогексадиена (559), силабензол (560) обнаружить не удалось.



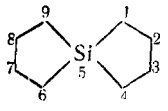
(505) (556) (229)



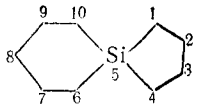
(557) (558)



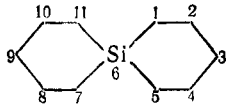
(559) (560)



(561)



(562)

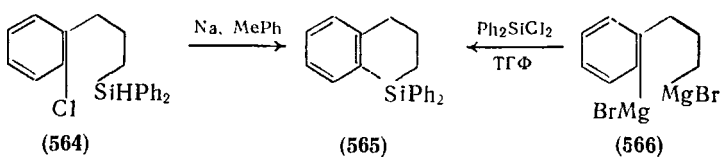


(563)

Если в реакции 1,1-дихлорсилациклопентана (**494**) или 1,1-дихлорсилациклогексана (**532**) используют дилитийалканы вместо обычных монолитиевых соединений, то образуются спиросоединения с кремнием в качестве спиро-атома, например 5-силаспиро[4.4]нонан (**561**), 5-силаспиро[4.5]декан (**562**) и 6-силаспиро[5.5]ундекан (**563**). Это бесцветные масла со слабым камфорным запахом; по сравнению с типичными кремнийорганическими соединениями они обладают необычно высокими плотностями, показателями преломления, а также температурами кипения и плавления [203].

19.3.6.5. Шестичленные гетероциклы с одним атомом кремния, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами

3,4-Дигидро-1,1-дифенил-2*H*-1-силанафталин (2,3-бензо-1,1-дифенил-1-силациклогексен-2) (**565**) получен циклизацией дифенил[3-(2-хлорфенил)пропил]силана (**564**) действием металлического натрия в толуоле [208], а также взаимодействием димагнийорганического реагента из 1-бром-2-(3-бромпропил)бензола (**566**) с дифенилдихлорсиланом [225] (схема 230). Истинный состав реагента (**566**) неизвестен. Возможно, он имеет структуру (**567**); это согласуется с тем, что добавлением диоксана из растворов реагентов Гриньяра может быть высажен бромид магния, а также с предположением о том, что реагенты Гриньяра лучше представлять в виде комплекса $R_2Mg \cdot MgX_2$.



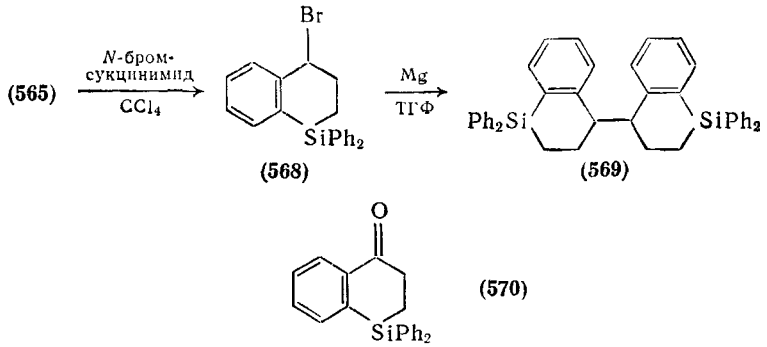
(564) (565) (566)

(567)

(230)

Попытки синтеза 3,4-дигидро-1,1-дифенил-2*H*-1-силанафталина (**565**) циклизацией либо 3-трифенилсилилпропанола-1 под действием трифторида бора, либо 3-бромпропилтрифенилсилана действием хлорида железа(III) были неудачными. По-видимому, кислоты Льюиса вызывают расщепление связей фенил—кремний, поскольку не удалось выделить ни одного из желаемых циклических силанов.

Обработка соединения (**565**) N-бромсукцинимидом в присутствии бензоилпероксида приводит к 4-бромпроизводному (**568**), которое реагирует с магнием, образуя 4,4′-би(3,4-дигидро-1,1-дифенил-2*H*-1-силанафтил) (**569**), возможно по типу конденсации Вюрца, ускоряющейся в ТГФ (схема 231). Гидролиз и окисление соединения (**568**) ацетатом серебра дает кетон (**570**).

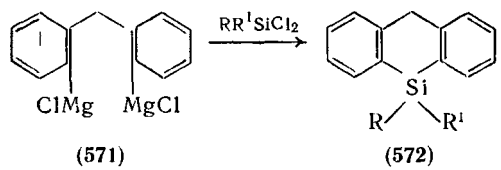


(565) (568) (569)

(570)

(231)

9,10-Дигидро-9-силантрацены (**572**; R = Me, Ph, Cl; R¹ = Me, Cl) получены взаимодействием димагнийорганического реагента (**571**) из бис(2-хлорфенил)метана с соответствующими ди- или трихлорсиланами (схема 232) [226].



(571) (572)

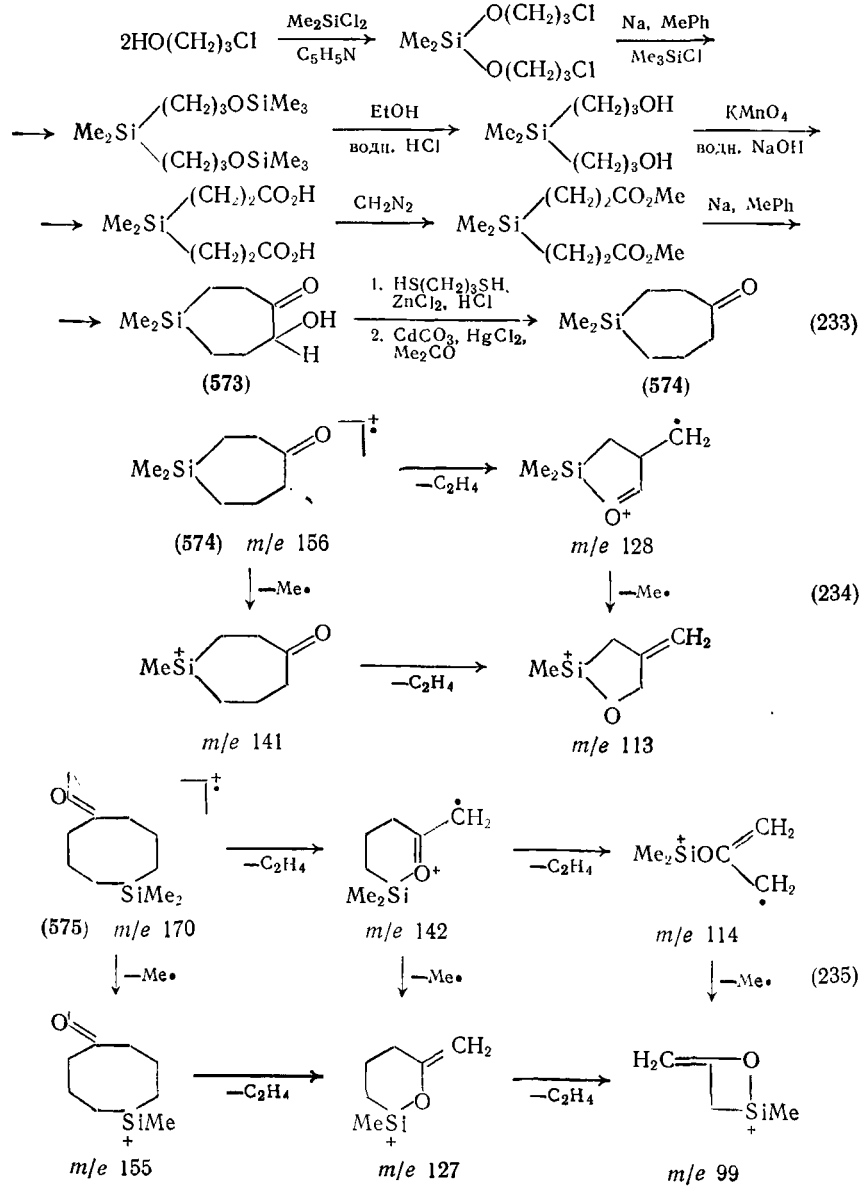
(232)

До сих пор отщеплением хлороводорода от 9,10-дизамещенных 9,10-дигидро-9-хлор-9-силантрацена не удалось получить 9,10-дизамещенные силантрацены; при этом происходило межмолекулярное замещение, приводящее к димерным или полимерным продуктам [183].

19.3.6.6. Семи-, восьми- и девятичленные гетероциклы с одним атомом кремния

Разработаны простые пути синтеза, позволяющие получить функционально замещенные семи-, восьми- и девятичленные циклические системы, содержащие кремний. Путь получения 4,4-диметил-4-силациклогептанона (**574**) представлен на схеме (233). Для получения 7-гидрокси-4,4-диметил-4-силациклогептанона (**573**) и 9-гидрокси-5,5-диметил-5-силациклононанона с успехом применена циклизация ацилоинового типа. Соединение (**573**) легко восстанавливается до 4,4-диметил-4-силациклогептанона (**574**). Осуществлен

также, но с низким выходом, синтез 5,5-диметил-5-силациклооктанона пиролизом соответствующей торневой соли [227]. На схемах (234) и (235) представлены пути масс-спектрометрического распада соответственно 4,4-диметилсилациклогептанона (**574**) и 5,5-диметилсилациклооктанона (**575**) (на всех стадиях наблюдалось образование метастабильных ионов).

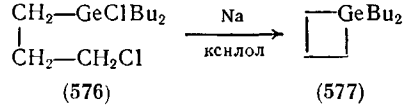


19.3.7. ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ АТОМОМ ГЕРМАНИЯ, ОЛОВА ИЛИ СВИНЦА

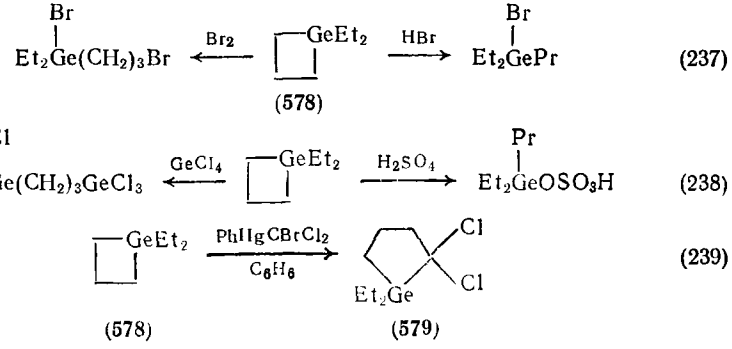
Названия гетероциклов, содержащих германий, олово и свинец, обычно образуют путем сочетания приставки «герма», «станна» или «плюмба» с названием родственного карбоциклического соединения. По номенклатуре IUPAC названия этих гетероциклов образуются сочетанием приставки из табл. 19.3.1 и корня из табл. 19.3.2.

19.3.7.1. Четырех-, пяти- и шестичленные гетероциклы с одним атомом германия, олова или свинца

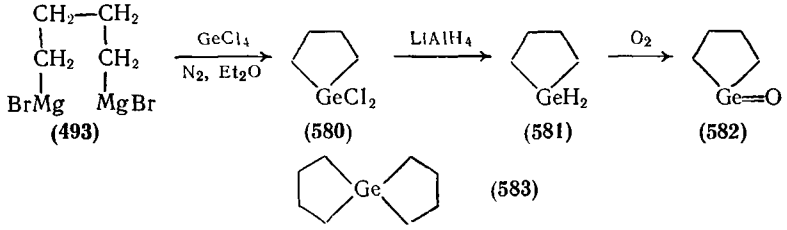
При реакции натрия с разбавленной ксилолом смесью эквимольных количеств ди-*н*-бутилдихлоргермана и 1,3-дихлорпропана с низким выходом образуется 1,1-дибутилгермациклобутан (**577**); то же соединение с высоким выходом получается при действии натрия на дибутилхлор(3-хлорпропил)герман (**576**) в кипящем ксилоле (схема 236). 1,1-Диэтилгермациклобутан получается кипячением диэтилхлор(3-хлорпропил)германа с жидким при комнатной температуре сплавом калия и натрия в толуоле [228].



Напряжение цикла делает германациклобутаны очень реакционноспособными; кольцо раскрывается под действием многих реагентов, включая спиртовой раствор нитрата серебра, $HgCl_2$, сульфурилхлорид, алюмогидрид лития, тетрахлорид германия, бром, галогеноводороды и другие протонные кислоты (см., например, схемы **237**, 238). Германациклобутаны восстанавливают на холоду нитрат серебра, а при нагревании — хлорид ртути(II). Внедрение дихлоркарбена в связь германий — углерод 1,1-диэтилгермациклобутана (**578**) приводит к расширению цикла и образованию 2,2-дихлор-1,1-диэтилгермациклопентана (**579**) (схема 239) [229].

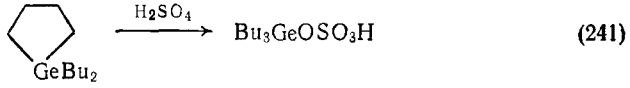


Насыщенный пятичленный гетероцикл, германциклопентан (581), получен обработкой алюмогидридом лития его 1,1-дихлорпроизводного (580), которое первоначально было получено взаимодействием реагента Гриньяра (493) из 1,4-дибромбутана с тетрахлоридом германия (схема 240). Кроме желаемого соединения образуется также 5-гермаспиро[4.4]нонан (583) [230].



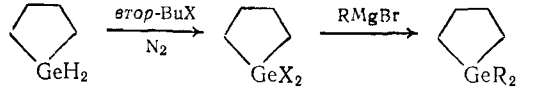
(493) (580) (581) (582) (583) (240)

Германциклопентан (581) при перемешивании в атмосфере кислорода быстро превращается в германциклопентаноксид-1 (582), получаемый также взаимодействием эфирного раствора дибромгермациклопентана с теоретически рассчитанным количеством водного раствора гидроксида натрия. Германциклопентан устойчив к действию кислот и оснований, однако в присутствии серной кислоты происходит раскрытие цикла (схема 241).

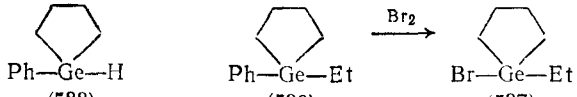


(241)

При нагревании германциклопентана (581) в атмосфере азота в темноте с *втор*-бутилиодидом или -бромидом образуется соответствующий 1,1-дигалогенгермациклопентан (584; X = I, Br) (схема 242). 1-Иодгермациклопентан получают действием иода в атмосфере азота на германциклопентан при 0°C. Дииодпроизводное (584; X = I) при кипячении с хлоридом серебра в гептане дает 1,1-дихлоргермациклопентан. Дибромпроизводное (584; X = Br) взаимодействует с этил- и фенилмагнийбромидом, образуя соответственно 1,1-диэтил- и 1,1-дифенилгермациклопентан (585; R = Et, Ph) (схема 242). При действии брома на 1-фенил-1-этилгермациклопентан (586) разрывается связь Ph—Ge и образуется 1-бром-1-этилгермациклопентан (587) (схема 243); взаимодействием 1,1-дифенилзамещенного (585; R = Ph) с бромом в этилбромиде получается 1-бром-1-фенилгермациклопентан, обработка которого алюмогидридом лития приводит к 1-фенилгермациклопентану (588).

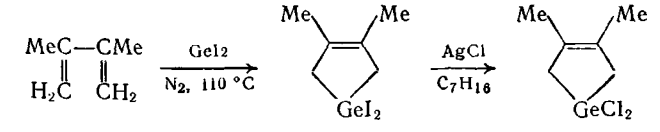


(581) (584) (585) (242)

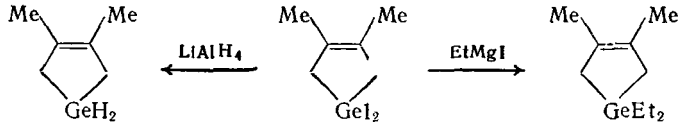


(588) (586) (587) (243)

Германциклопентены-3 получаются при взаимодействии дииодида германия с сопряженными диенами; например, с 2,3-диметилбутадиеном (510) дииодид германия дает 1,1-диод-3,4-диметилгермациклопентен-3 (589) [231], низкоплавкое твердое вещество, разлагающееся при перегонке (схема 244). Дииодпроизводное (589) при кипячении с свежеприготовленным хлоридом серебра в гептане дает 1,1-дихлорпроизводное (590). Восстановление дииодсоединения (589) алюмогидридом лития приводит к 3,4-диметилгермациклопентену-3 (591), а реакция с алкил- и арилмагнийгалогенидами — к соответствующим 1,1-диалкил- или 1,1-диарилпроизводным, например к 3,4-диметил-1,1-диэтилгермациклопентену-3 (592) (схема 245).

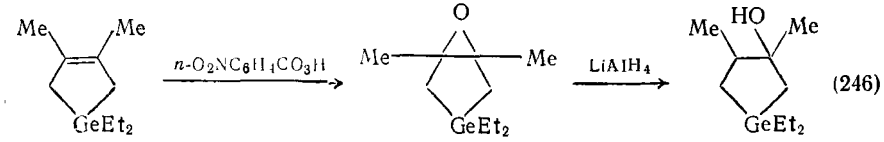


(510) (589) (590) (244)



(591) (589) (592) (245)

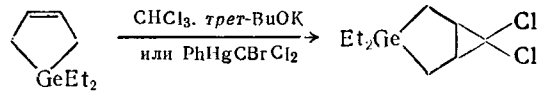
Германциклопентены-3 сравнительно устойчивы к алкилированию, арилированию и восстановлению, однако они нестойки к галогенированию и гидролизу. Обработка 1,1-диэтилзамещенного (592) бромом в этилбромиде при 80 °C приводит к дибромдиэтилгерману. С 4-нитропербензойной кислотой соединение (592) образует эпоксид, который при действии алюмогидрида лития дает 3,4-диметил-1,1-диэтилгермациклопентанол-3 (593) (схема 246); соединение (593) образуется также при гидроборировании соединения (592) и последующей обработке продукта пероксидом водорода в растворе гидроксида натрия. Взаимодействием гермациклопентанола-3 (593) с дегидратирующими агентами могут быть получены алкен-3-илгерманиевые соединения $Et_2GeXCH_2CH(Me)C(Me)=CH_2$ (X = Cl, Br, OEt или OAc); на-



(592) (593) (246)

пример, при действии фосфорилхлорида получается соответствующий хлорид [232].

1,1-Диэтилгермациклопентен-3 (**594**) дает с дихлоркарбеном ожидаемый аддукт — 6,6-дихлор-3,3-диэтил-3-гермабицикло[3.1.0]-гексан (**595**) (схема 247), который может быть выделен в чистом виде. Аддукты такого типа образуются также, если при двойной связи имеются метильные заместители, однако их стабильность ниже [233]. Аддукт (**595**) разлагается с образованием 4-хлор-1,1-диэтил-1-гермациклогексадиена-2,4 (**596**) или диэтилхлоргермилзамещенного пентадиена, например (**597**). 6,6-Дифтор-3,3-диэтил-3-гермабицикло[3.1.0]гексан значительно более стабилен, чем аналогичное хлорпроизводное.



(247)

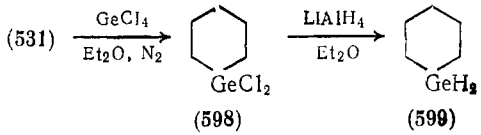
(**594**) (**595**)



$Et_2ClGeCH_2CH{=}CClCH{=}CH_2$

(**596**) (**597**)

Насыщенные шестичленные гетероциклы, содержащие один атом германия, олова или свинца, получают подобно гермациклопентанам. Взаимодействие между димагнийорганическим реагентом (**531**) из 1,5-дибромпентана и тетрахлоридом германия приводит к 1,1-дихлоргермациклогексану (**598**), обработка которого алюмогидридом лития дает гермациклогексан (**599**) (схема 248) [230]. На стадии реакции Гриньяра образуется также второй продукт — 6-гермаспиро[5.5]ундекан (**600**). Для гермациклогексана характерны те же химические превращения и тот же набор производных, что и для гермациклопентана (**581**). 1,1-Дифенилгермациклогексан (**601**) может быть получен действием фениллития на 1,1-дихлоргермациклогексан (**598**) [234].



(248)

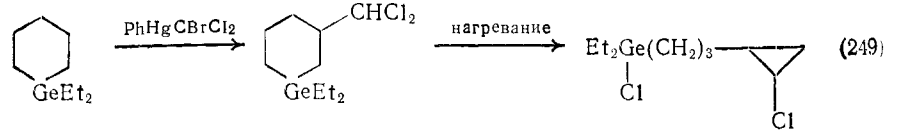
(**598**) (**599**)



(**600**) (**601**)

Дихлоркарбен, генерируемый из (бромдихлорметил)фенилртути, внедряется в β-C—H-связь 1,1-диэтилгермациклогексана (**602**) с образованием 3-дихлорметил-1,1-диэтилгермациклогексана (**603**). При пиролизе (**603**) протекает γ-элиминирование с образованием 1-хлор-2-(3-диэтилхлоргермилпропил)циклопропана (**604**) (схе-

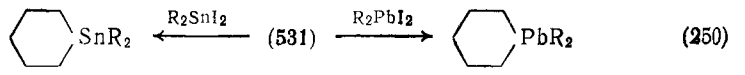
ма 249) [235]. Аналогично, 1,1-диметилстаннациклогексан (**605**; R = Me) реагирует с дихлоркарбеном с образованием 1,1-диметил-3-дихлорметилстаннациклогексана [218].



(249)

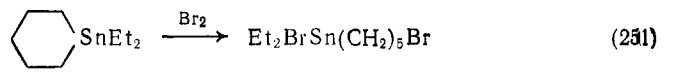
(**602**) (**603**) (**604**)

Взаимодействие димагнийорганического реагента (**531**) (из 1,5-дибромпентана) и соответствующего дииодида диалкилолова или -свинца приводит к желаемому диалкилстаннациклогексану (**605**) [236] или плюмбациклогексану (**606**) [237] (схема 250). В отсутствие воздуха эти соединения устойчивы, однако производные олова подобно оловоалкилам с открытой цепью в присутствии кислорода воздуха осмоляются. 1,1-Диэтилплюмбациклогексан (**606**; R = Et) легко осмоляется, воспламеняется на воздухе при выдерживании на фильтровальной бумаге и мгновенно восстанавливает нитрат серебра. Под действием брома немедленно происходит раскрытие как олово-, так и свинецсодержащего гетероцикла (схема 251). Содержащее олово спиросоединение — 6-станнаспиро[5.5]-ундекан (**607**) получается при взаимодействии хлорида олова(IV) с небольшим избытком димагнийорганического реагента из 1,5-дибромпентана. Спиросоединение расщепляется при обработке бромом, бромоводородом и иодом (схема 252) [238].

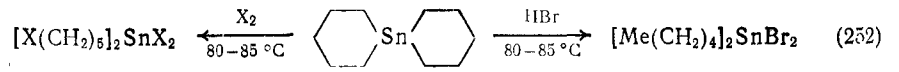


(250)

(**605**) (**606**)



(251)

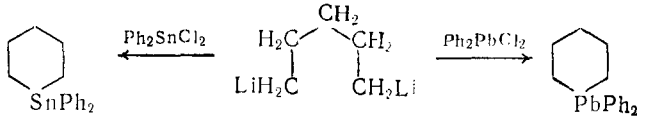


(252)

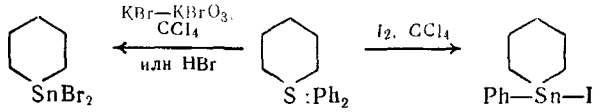
X=Br, I (**607**)

1,1-Дифенилстаннациклогексан (**608**) и 1,1-дифенилплюмбациклогексан (**609**) получаются при взаимодействии 1,5-дилитийпентана с дихлоридом дифенилолова или -свинца, соответственно [234] (схема 253). Бромирование 1,1-дифенилстаннациклогексана (**608**) смесью бромида натрия и бромата натрия в четыреххлористом углероде или безводным бромоводородом приводит к 1,1-дибромстаннациклогексану (**610**). Побочным продуктом последней реакции является бензол. При иодировании иодом в четыреххлористом

углероде замещается только одна фенильная группа и образуется 1-под-1-фенилстаннациклогексан (611) (схема 254). Поскольку оловоорганические дигалогениды являются большей частью маслами и их трудно перегонять в малых количествах, удобнее получать их кристаллические комплексы с 2,2′-дипиридилом или 1,10-фенантролином.

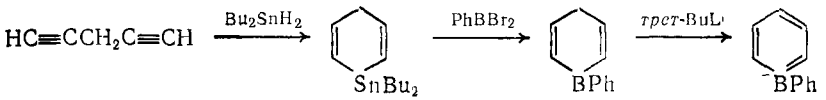


(608) (609) (253)



(610) (608) (611) (254)

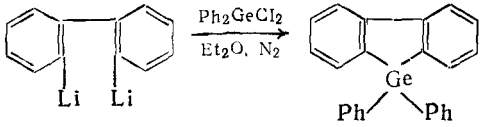
Гидростаннирование диэтинилметана (612) дибутилоловогидридом в кипящем гептане и последующее нагревание при 200 °С приводят к 1,1-дибутил-1,4-дигидростаннабензолу (322), который при реакции с фенилбордибромидом дает 1,4-дигидро-1-фенилборабензол (613). Депротонирование (613) действием трифенилметида лития в ТГФ или, удобнее, *трет*-бутиллитием в смеси пентана и ТГФ приводит к аниону 1-фенилборабензола (614) (схема 255) [239]. При обработке растворов соединения (613) избытком уксусной кислоты получают пентадиен-1,4, *цис*-пентадиен-1,3 и бензол. Наличие аниона (614) установлено исследованием продуктов его дейтерирования [$^2H_1$]уксусной кислотой. Данные спектров ЯМР подтверждают ароматические свойства аниона (614).



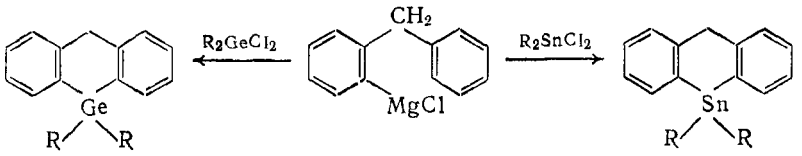
(612) (322) (613) (614) (255)

19.3.7.2. Пяти- и шестичленные гетероциклы с одним атомом германия или олова, конденсированные с одним или двумя бензольными кольцами

5,5-Дифенилдибензогермол (615) получен нагреванием смеси 2,2′-дилитийбифенила (523) и дифенилдихлоргермана [240] (схема 256). 9,9-Диалкилзамещенные 9,10-дигидро-9-германтрацены (616) и 9,10-дигидростаннантрацены (617) получены взаимодействием 2-бензилфенилмагнийхлорида с диалкилдихлоргерманом и -станнаном, соответственно [226] (схема 257). Аналогично, используя соответствующие замещенные германы или станнаны, можно получить диарил-, алкилхлор-, арилхлор- и дихлорпроизводные.



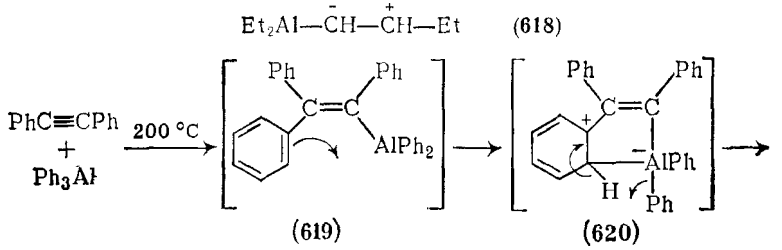
(523) (615) (256)



(616) (617) (257)

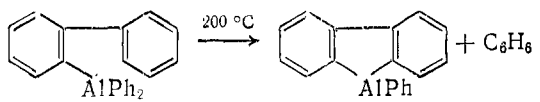
19.3.8. ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ АТОМОМ АЛЮМИНИЯ, БОРА, БРОМА ИЛИ ИОДА

Взаимодействие трифенилалюминия и дифенилацетилена в расплаве при 200 °С приводит к выделению бензола и образованию бензалюминола (621), представляющего собой желтое твердое вещество. Его образование может быть объяснено на основе свойств некоторых α,β-ненасыщенных соединений алюминия. Например, согласно имеющимся данным, характер π-связи в диэтилбутен-1-илалюминии отвечает структуре (618). Это позволяет предположить, что при циклизации α,β-ненасыщенной системы (619) происходит перенос π-электронов из винилогичного β-положения (*орто*) на свободную орбиталь алюминия. Такая π-электронная поляризация должна усиливать как «кислый» характер *орто*-протона бензольного кольца, так и нуклеофильный характер атакующей фенильной группы [(620)] (схема 258) [241].



(618) (619) (620) (621) (258)

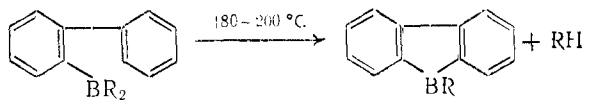
Правомерность постулированного механизма циклизации подтверждается тем фактом, что 2-бифенилилдифенилалюминий (**622**), полученный из 2-бифенилиллития и дифенилалюминийхлорида, при нагревании до 200 °С превращается в 5-фенилдибензалюминол (**623**) с выделением молекулы бензола (схема 259).



(259)

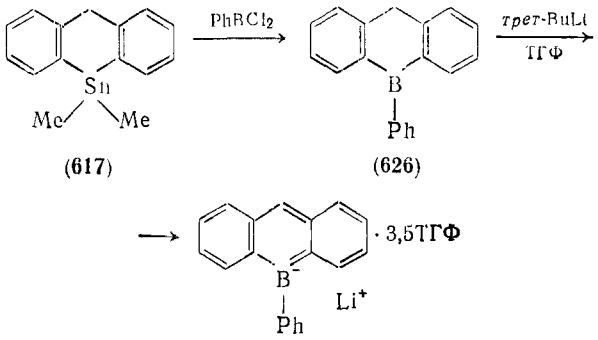
(622) (623)

2-Бифенилилдиалкилбораны (**624**; например, R = Et), полученные из 2-бифенилиллития и диалкилхлорборанов, при 180—200 °С отщепляют молекулу алкана, превращаясь в 5-алкилдибензоборолы (**625**) (9-алкил-9-борафлуорены) (схема 260) [242]. Взаимодействие 9,10-дигидро-9,9-диметил-9-станнантрацена (**617**; R = Me) и фенилдихлорборана приводит к 9,10-дигидро-9-фенил-9-борантрацену (**626**). Металлирование борантрацена (**626**) *трет*-бутиллитием в смеси ТГФ — пентан при —78 °С приводит к аниону 9-фенил-9-борантрацена, который может быть выделен в виде сольватноразделенной ионной пары (**627**) (схема 261) [243].



(260)

(624) (625)

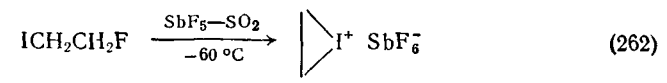


(261)

(617) (626) (627)

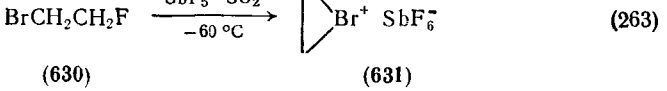
Структура борарена (**627**) подтверждена его ЯМР- и УФ-спектрами. Все описанные до настоящего времени борарены необычайно чувствительны к кислороду воздуха и влаге. Анионные ароматические соединения (**627**) и (**614**) реагируют как резонансные структуры, имеющие карбанионный центр при С-10, С-2 или С-4 и трехвалентный атом бора со свойствами кислоты Льюиса. Таким образом, возможны как электрофильные, так и нуклеофильные реакции.

1-Иод-2-фторэтан (**628**) легко ионизируется в системе пентафторид сурьмы — диоксид серы с потерей фторид-иона и образованием иона этилениодония (иодирания) (**629**) (схема 262). Этот вывод основан на следующих данных: 1) четкий синглет в спектре ПМР, указывающий на потерю фторида и образование эквивалентных метиленовых групп; 2) значительный сдвиг в слабое поле сигнала метиленовых протонов; 3) выделение 1-иод-2-метоксиэтана при сольволизе иона (**629**) в метаноле [244]. Аналогичная обработка 1-бром-2-фторэтана (**630**) приводит к образованию иона этиленбромония (бромирания) (**631**) (схема 263).



(262)

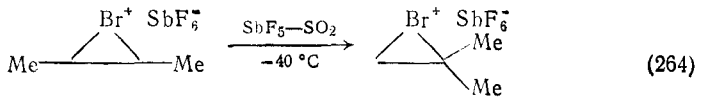
(628) (629)



(263)

(630) (631)

Из *эритро*- или *трео*-2-бром-3-фторбутана получены одинаковые смеси *цис*- и *транс*-диметилэтиленбромониевых ионов, однако в случае соответствующих иодидов наблюдалось стереоспецифическое образование *транс*- и *цис*-1,2-диметилэтилениодониевых ионов, соответственно. Эти ионы в метаноле подвергаются стереоспецифическому сольволизу с образованием соответствующих метиловых эфиров. Ион 2,3-диметилэтиленбромония (**632**) при нагревании до 40 °С изомеризуется в ион 2,2-диметилэтиленбромония (**633**) (схема 264). Эта перегруппировка показывает, что ион (**633**) термодинамически более устойчив, и иллюстрирует тот факт, что атомы углерода в таких ионах должны характеризоваться значительным дефицитом электронов.

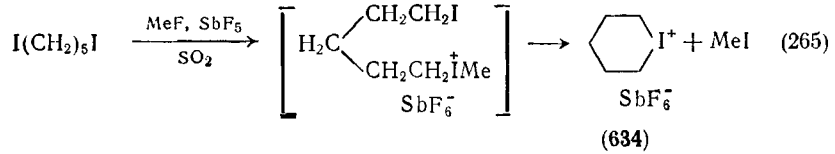


(264)

(632) (633)

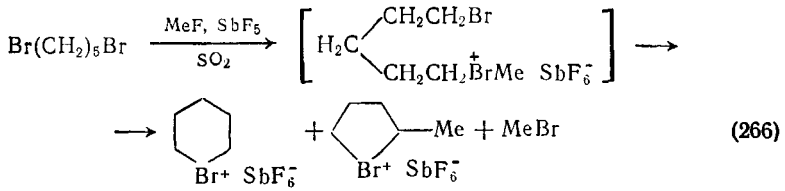
Попытки получить шестичленные циклические ионы галогенония взаимодействием 1,5-дигалогенпентана с системой пентафторид сурьмы — диоксид серы привели исключительно к продуктам перегруппировки, имеющим пятичленные циклы, например к 2-метилиодониациклопентану. Монометилирование 1,5-диодпентана метилфторидом в пентафториде сурьмы сопровождается циклизацией и образованием шестичленного иона иодониациклогексана (пентаметиленiодония) (**634**) (схема 265) [245], который содержит менее

6 % перегруппированного иона. 1,5-Дибромпентан дает шестичленный ион бромониациклогексана (пентаметиленбромония) (**635**) в смеси с 27—45 % перегруппированного иона (**636**) (схема 266).



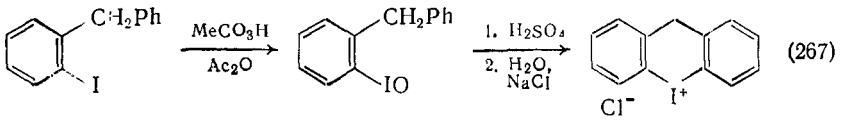
(265)

(634)



(266)

(635) (636)



(267)

(637) (638) (639)

Хлорид 10*H*-дибенз[*b*,*e*]иодининия (хлорид 9-иодониа-10*H*-антрацена) (**639**) получен с высоким выходом из 2-иодозодифенилметана (**638**), приготовленного окислением 2-иоддифенилметана (**639**) перуксусной кислотой. Прибавление концентрированной серной кислоты к раствору иодозосоединения (**638**) в уксусном ангидриде вызывает циклизацию с образованием иодониевой соли (**639**) (схема 267) [246].

ЛИТЕРАТУРА

1. *D. L. Klayman and W. H. H. Gunther*, 'Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology', Wiley-Interscience, New York, 1973.
2. IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry, Section A (Hydrocarbons) and Section B (Fundamental Heterocyclic Systems), Butterworth, London, 1958, 3rd end., 1971.
3. Extracts of the IUPAC Rules (Sections A, B and C.) 'Handbook of Chemistry and Physics', 55th edn, Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio, 1974—1975.
4. *A. B. Callear and W. J. R. Tyerman*, Proc. Chem Soc., 1964, 296; Trans. Faraday Soc., 1965, **61**, 2395; 1966 **66**, 371; *W. J. R. Tyerman, W. B. O'Callaghan, P. Kebarle, O. P. Strausz, and H. E. Gunning*, J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 4277.
6. *G. T. Morgan and F. H. Burstall*, J. Chem. Soc., 1930, 1497; *H. J. Backer and H. J. Winter*, Rec. Trav. chim., 1937, **56**, 492.
7. *W. B. Moniz*, J. Phys. Chem., 1969, **73**, 1124.
8. *N. N. Magdesieva*, Adv. Heterocyclic Chem., 1970, **12**, 1,
9. *C. Paal*, Ber., 1885, **18**, 2255.
10. *H. V. A. Briscoe and J. B. Peel*, J. Chem. Soc., 1928, 1741; *H. V. A. Briscoe, J. B. Peel, and P. L. Robinson*, ibid., p. 2628; *H. Suginome and S. Umezawa*, Bull. Chem. Soc., Japan, 1936, **11**, 157.
11. *R. F. Curtis, S. N. Hasnain, and I. A. Taylor*, Chem. Comm., 1968, 365.
12. *K. Schulte, J. Reisch, and D. Bergenthal*, Chem. Ber., 1968, **101**, 1540.
13. *Yu. K. Yur'ev*, Zhur. obschei Khim., 1946, **16**, 851 [*Ю. К. Юрьев*, ЖОХ, 1946, **16**, 851].
14. *F. Ya. Perveev, N. I. Kudryashova, and D. N. Glebovskii*, Zhur. obschei Khim., 1956, **26**, 3331 [*Ф. Я. Первеев, Н. И. Кудряшова, Д. Н. Глебовский*, ЖОХ, 1956, **26**, 3331].
15. *H. J. Backer and W. Stevens*, Rec. Trav. chim., 1940, **59**, 423.
16. *M. T. Bogert and P. P. Herrera*, J. Amer. Chem Soc., 1923, **45**, 238; *M. T. Bogert and C. N. Anderson*, ibid., 1926, **48**, 223; *P. Demerseman, N. P. Buu-Hoi, R. Royer, and A. Cheutin*, J. Chem. Soc., 1954, 2720.
17. *E. H. Braye, W. Hübel, and J. Caplier*, J. Amer Chem. Soc., 1961, **83**, 4406.
18. *W. Dilthey*, Ger. Pat. 628954/1936 (Chem. Abs., 1936, **30**, 6009).
19. *N. M. Pozdeev, O. B. Akulinin, A. A. Shapkin, and N. N. Magdesieva*, Doklady Akad. Nauk S. S. S. R., 1969, **185**, 384 [*Н. М. Поздеев, О. Б. Акулинин, А. А. Шапкин, Н. Н. Магдесиева*, ДАН СССР, 1969, **185**, 384].
20. *J. Kraitchman*, Amer. J. Phys., 1953, **21**, 17; *C. C. Costain*, J. Chem. Phys., 1958, **29**, 864.
21. *B. Bak, D. Christensen, W. B. Dixon, L. Hansen-Nygaard, J. Rastrup-Andersen, and M. Schottlander*, J. Mol. Spectroscopy, 1962, **9**, 124.
22. *B. Bak, D. Christensen, L. Hansen-Nygaard, and J. Rastrup-Andersen*, J. Mol. Spectroscopy, 1961, **7**, 58.
23. *M. Nardelli and G. Fava*, Gazzetta, 1958, **88**, 229.
24. *N. Mario, F. Giovanna, and G. Giulia*, Acta Cryst., 1962, **15**, 737.
25. *H. Briscoe and J. Peel*, J. Chem. Soc., 1929, 2589.
26. *Yu. K. Yur'ev, N. N. Magdesieva, and A. T Monakhova*, Zhur. obshchei Khim., 1960, **30**, 2726 [*Ю. К. Юрьев, Н. Н. Магдесиева, А. Т. Монахова*, ЖОХ, 1960, **30**, 2726].
27. *H. Gerding, G. Milazzo, and H. H. K. Rossmark*, Rec. Trav. chim., 1953, **72**, 957.
28. *C. Paulmier and P. Pastour*, Compt. rend. (C), 1967, **265**, 926.
29. *W. Mack*, Angew. Chem., 1965, **77**, 260.
30. *Yu. K. Yur'ev, E. L. Zaitseva, and G. G. Rosantsev*, Zhur. obshchei Khim., 1960, **30**, 2207 [*Ю. К. Юрьев, Е. Л. Зайцева, Г. Г. Розанцев*, ЖОХ, 1960, **30**, 2207].
31. *Yu. K. Yur'ev and E. L. Zaitseva*, Zhur. obshchei Khim., 1960, **30**, 859 [*Ю. К. Юрьев, Е. Л. Зайцева*, ЖОХ, 1960, **30**, 859].
32. *Yu. K. Yur'ev and E. L. Zaitseva*, Zhur. obshchei Khim., 1958, **28**, 2164 [*Ю. К. Юрьев, Е. Л. Зайцева*, ЖОХ, 1958, **28**, 2164].
33. *S. Umezawa*, Bull. Soc. Chem. Japan, 1936, **11**, 775.
34. *E. G. Kataev and A. E. Zimkin*, Uch. Zap. Kazansk. Gos. Univ., 1957, **117**, 174; *Yu. K. Yur'ev and N. K. Sadovaya*, Zhur. obshchei Khim., 1964, **34**, 1803 [*Е. Г. Катаев, А. Е. Зимкин*, Уч. зап. Казанск. гос. унив., 1957, **117**, 174; *Ю. К. Юрьев, Н. К. Садовая*, ЖОХ, 1964, **34**, 1803].
35. *Yu. K. Yur'ev and N. K. Sadovaya*, Zhur. obshchei Khim., 1964, **34**, 2190 [*Ю. К. Юрьев, Н. К. Садовая*, ЖОХ, 1964, **34**, 2190].
36. *Yu. K. Yur'ev and N. N. Mezentseva*, Zhur. obshchei Khim., 1957, **27**, 179 [*Ю. К. Юрьев, Н. Н. Мезенцева*, ЖОХ, 1957, **27**, 179].
37. *Yu. K. Yur'ev, N. N. Mezentseva, and E. V. Vas'kovskii*, Zhur. obshchei Khim., 1957, **27**, 3155; *Yu K. Yur'ev, N. K. Sadovaya and M A. Gal'bershtam*, ibid., 1958, **28**, 620, 622; 1959, **29**, 1917 [*Ю. К. Юрьев, Н. Н. Мезенцева, В. Е. Васьковский*, ЖОХ, 1957, **27**, 3155; *Ю. К. Юрьев, Н. К. Садовая, М. А. Гальберштам*, там же, 1958, **28**, 620, 622; 1959, **29**, 1917].
38. *Yu K. Yur'ev, N. N. Magdesieva, and A. T. Monakhova*, Khim. geterotsikl. Soedinenii, 1968, 649 [*Ю. К. Юрьев, Н. Н. Магдесиева, А. Т. Монахова*, ХГС, 1968, 649].

39 *Yu. K. Yur'ev, N. N. Mezentseva, and V. E. Vas'kovskii*, Zhur. obshchei Khim., 1958, 28, 3262 [*Ю. К. Юрьев, Н. Н. Мезенцева, В. Е. Васьковский*, ЖОХ, 1958, **28**, 3262].
40. *N. P. Buu-Hoi, P. Demerseman, and R. Royer*, Compt. rend., 1953, **237**, 397.
41. *E. G. Kataev and M. V. Palkina*, Chem. Abs., 1956, **50**, 937; 1958, **52**, 3762 [*Е. Г. Катаев, М. В. Палкина*, Уч. зап. Казанск. гос. ушв., 1953, **113**, 115; РЖХим., **1954**, 44652; С. А., 1956, **50**, 937; С. А., 1958, **52**, 3762].
42. *Yu. K. Yur'ev and G. B. Yelyakov*, Doklady Akad. Nauk S. S. S. R., 1955, **102**, 763; *Yu. K. Yur'ev and N. K. Sadovaya*, Zhur. obshchei Khim., 1956, **26**, 930; *Yu. K. Yur'ev, N. K. Sadovaya, and V. V. Titov*, ibid., 1958, **28**, 3036 [*Ю. К. Юрьев, Г. Б. Еляков*, ДАН СССР, 1955, **102**, 763; *Ю. К. Юрьев, Н. К. Садовая*, ЖОХ, 1956, **26**, 930; *Ю. К. Юрьев, Н. К. Садовая, В. В. Титов*, там же, 1958, **28**, 3036].
43. *Yu. K. Yur'ev, N. K. Sadovaya, and E. A. Grekova*, Zhur. obshchei Khim., 1964, **34**, 847 [*Ю. К. Юрьев, Н. К. Садовая, Е. А Грекова*, ЖОХ, 1964, **34**, 847].
44. *Yu K. Yur'ev, N. K. Sadovaya, and M. A. Gal'bershtam*, Zhur. obshchei Khim., 1962, **32**, 259 [*Ю. К. Юрьев, Н. К. Садовая, М. А. Гальберштам*, ЖОХ, 1962, 32, 259].
45. *Yu. K. Yur'ev and N. K. Sadovaya*, Zhur. obshchei Khim., 1956, **26**, 3154 [*Ю. К. Юрьев, Н. К. Садовая*, ЖОХ, 1956, **26**, 3154].
46. *Yu. K. Yur'ev and N. K. Sadovaya*, Zhur. obshchei Khim., 1964, **34**, 1803 [*Ю. К. Юрьев, Н. К. Садовая*, ЖОХ, 1964, 34, 1803].
47. *C. Paulmier, J. Morel, P. Pastour, and D. Semard*, Bull. Soc. chim. France, 1969, 2511.
48. *Yu K. Yur'ev and N. K. Sadovaya*, Zhur. obshchei Khim., 1958, 28, 2162 [*Ю. К. Юрьев, Н. К. Садовая*, ЖОХ, 1958, 28, 2162].
49. *Yu. K. Yur'ev and M. A. Gal'bershtam*, Zhur. obshchei Khim., 1962, **32**, 3249 [*Ю. К. Юрьев, М. А. Гальберштам*, ЖОХ, 1962, **32**, 3249].
50. *Yu K. Yur'ev, N. N. Magdesieva and L. Ya. Petrova*, Khim. geterotsikl. Soedinenii, 1966, 910 [*Ю. К. Юрьев, Н. Н. Магдесиева, Л. Я. Петрова*, ХГС, 1966, 910].
51. *A. I. Shatenshtein, I. O. Shapiro, Yu. I. Ranneva, N. N. Magdesieva, and Yu. K. Yur'ev*, Reaktsionnaya Sposobnost Org. Soedinenii, Tartusk. Gos. Univ., 1964, **1**, 236 (Chem. Abs., 1965, **62**, 8460) [*А. И. Шатенштейн, И. О. Шапиро, Ю. И. Раннева, Н. Н. Магдесиева, Ю. К. Юрьев*, Реакционная способность органических соединений, Тартуский гос. ушв., 1964, **1**, 236; С. А. 1965, **62**, 8460].
52. *L. Chierici, C. Dell'Erba, A. Guareschi, and D. Spinelli*, Ricerca sci., (A), 1965, **8**, 1537.
53. *J. Morel, C. Paulmier, D. Semard, and P. Pastour*, Compt. rend. (C), 1970, **270**, 825.
54. *G. T. Morgan and F. H. Burstall*, J. Chem. Soc., 1929, 1096.
55. *J. D. McCullough and A. Lefohn*, Inorg. Chem., 1966, **5**, 150.
56. *Yu. K. Yur'ev*, J. Gen. Chem., (U. S. S. R.), 1946, **16**, 851 [*Ю. К. Юрьев*, ЖОХ, 1946, **16**, 851].
57. *C. G. Krespan and C. M. Langkammerer*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 3584.
58. *A. Fredga*, J. prakt. Chem., 1930, **127**, 103.
59. *A. Fredga*, J. prakt. Chem., 1931, **130**, 180.
60. *E. Buchta and K. Greiner*, Chem. Ber., 1961, **94**, 1311.
61. *A. M. Duffield, H. Budzikiewicz, and C. Djerassi*, J. Amer. Chem. Soc., 1965 87, 2920.
62. *R. B. Mitra, K. Rabinaran, and B. D. Tilak*, Current Sci., 1954, **23**, 263.
63. *E. P. Mazza and L. Solazzo*, Chem. Abs., 1929, **23**, 2417.
64. *Yu. K. Yur'ev, N. N. Mezentseva, T. A. Melent'eva, and E. G. Treshchova*, Zhur. obshchei Khim., 1957, **27**, 2260 [*Ю. К. Юрьев, Н. Н. Мезенцева, Т. А. Мелентьева, Е Г. Трещова*, ЖОХ, 1967. 27, 2260].
65. *A. I. Kiss and B. R. Muth*, Chem. Abs., 1959, **53**, 3876; *G. Grandolini, A. Ricci, N. P. Buu-Hoi, and F. Perin*, J. Heterocyclic Chem., 1968, **5**, 133.
66. *B. R. Muth and A. I. Kiss*, J. Org. Chem., 1956, **21**, 576.

67. *N. P. Buu-Hoi, V. Bellavita, A. Ricci, and G. Grandolini*, Bull Soc. chim. France, 1965, 2658.
68. *L. Christiaens and M. Renson*, Bull. Soc. chim. belges, 1968, **77**, 153.
69. *L. Christiaens, R. Dufour, and M. Renson*, Bull. Soc. chim. belges, 1970, **79**, 143.
70. *A. Ruwet, J. Meesen, and M. Renson*, Bull. Soc. chim. belges, 1969, **78**, 459.
71. *E. G. Kataev, G. A. Chmutova, A. A. Musina, and A. P. Anatas'eva*, Zhur. org. Khim., 1967, **3**, 597; *G. A. Chmutova*, Chem. Abs., 1969, **70**, 87444 [*Е. Г. Катаев, Г. А. Чмутова. А. А. Мусина, А. П. Анатасьева*, ЖОрХ, 1967, **3**, 597; *Г. А. Чмутова*, Сб. аспирант. раб. Казанск. гос. ушв. Хим., геол., 1967, 70; С. А. 1969, **70**, 87 444].
72. *D. L. Ross, J. Blane, and F. Matticoli*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 5750.
73. *J. Gosselck*, Chem. Ber., 1958, **91**, 2345.
74. *M. R. Padhye and J. C. Patel*, J. Sci. Ind. Res., India, 1956, **15B**, 171; *A. I. Kiss and B. R. Muth*, Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 1957, **11**, 57.
75. *N. P. Buu-Hoi, M. Mangane, M. Renson, and L. Christiaens*, J. Chem. Soc. (B), 1969, 971.
76. *N. M. Cullinane, A. G. Rees, and C. A. J. Plummer*, J. Chem. Soc., 1939, 151.
77. *J. D. McCullough, T. W. Campbell, and F. Gould*, J. Amer. Chem. Soc., 1950, **72**, 5753.
78. *C. Courtot and A. Monytamedi*, Compt. rend., 1934, **199**, 531.
79. *J. Gaidis*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 2811.
80. *E. Sawicki and F. E. Ray*, J. Amer. Chem. Soc., 1952, **74**, 4120.
81. *G. E. Wiseman and E. S. Gould*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 1061.
82. *E. Sawicki and F. E. Ray*, J. Org. Chem., 1953, **18**, 946.
83. *A. Magelli, and R. Passerini*, Chem. Abs., 1958, **52**, 10049.
84. *N. Marziano*, Ricerca sci., 1960, **30**, 743.
85. *L. C. Chierici and R. Passerini*, J. Chem. Soc., 1954, 3249.
86. *S. C. Cohen, M. L. N. Reddy, and A. G. Massey*, Chem. Comm., 1967, 451.
87. *W. J. Burlant and E. S. Gould*, J. Amer. Chem. Soc. 1954, **76**, 5775.
88. *I. Degani, R. Fochi, and C. Vincenzi*, Gazzetta, 1964, **94**, 203.
89. *I. Degani, R. Fochi, and C. Vincenzi*, Boll. sci Fac. Chim. ind. Bologna, 1965, **23**, 21.
90. *M. A. Kudinova, S. V. Krivun, and A. I. Tolmachev*, Khim. geterotsikl. Soedinenii, 1973, 857 [*М. А. Кудинова, С. В. Кривун, А. И. Толмачев*, ХГС, 1973, 857].
91. *K. W. Hubel and E. H. Braye*, U. S. Pat. 3280017/1966.
92. *G. T. Morgan and F. H. Burstall*, J. Chem. Soc., 1929, 2197.
93. *G. Bergson*, Arkiv Kemi, 1958, **13**, 11; *J. R. Brown, G. P. Gillman, and M. H. George*, J. Polymer Sci., Part A-1, 1967, **5**, 903.
94. *G. T. Morgan and F. H. Burstall*, J. Chem. Soc., 1931, 173.
95. *J. B. Lambert, D. H. Johnson, T. G. Keske, and C. E. Mixan*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 8172.
96. *J. B. Lambert, C. E. Mixan, and D. H. Johnson*, Tetrahedron Letters, 1972, 4355; J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 4634.
97. *A. Fredga and K. Styrman*, Arkiv Kemi, 1959, **14**, 461.
98. *W. Hänsel and R. Haller*, Naturwiss, 1968, **55**, 83; Arch. Pharm., 1969, **302**, 147.
99. *W. Ziriakus, W. Hänsel, and R. Haller*, Arch. Pharm., 1971, **304**, 681.
100. *I. Degani, R. Fochi, and C. Vincenzi*, Gazzetta, 1964, **94**, 451.
101. *M. Renson*, Bull. Soc. chim. belges, 1964, **73**, 483.
102. *I. Degani and R. Fochi*, Ann. chim. (Rome), 1968, 58, 251.
103. *A. Tadino, L. Christiaens, and M. Renson*, Bull. Soc. Roy. Sci. Liege, 1973, **42**, 146.
104. *A. Tadino, L. Christiaens, and M. Renson*, Bull. Soc. Roy, Sci., Liege, 1973. **42**, 129.
105. *A. Ruwet and M. Renson*, Bull. Soc. chim. belges, 1968, **77**, 465.
106. *A. Ruwet and M. Renson*, Bull. Soc. chim. belges, 1969, **78**, 449.
107. *E. Ziegler and E. Nölken*, Monatsch., 1958, **89**, 737.
108. *A. Ruwet, C. Draguet, and M. Renson*, Bull. Soc. chim. belges, 1970, **79**, 539.

109. *F. Bossert*, Angew. Chem., 1965, **77**, 913; *A. Ruwet and M. Renson*, Bull Soc. chim. belges, 1966, **75**, 260.
110. *A. Ruwet, D. Janne, and M. Renson*, Bull. Soc. chim. belges, 1970, **79**, 81.
111. *N. Bellinger, D. Cagniant, and P. Cagniant*, Tetrahedron Letters, 1971, 49.
112. *J. Gosseck and E. Wolters*, Chem. Ber., 1962, **95**, 1237.
113. *M. Renson and P. Pirson*, Bull. Soc. chim. belges, 1966, **75**, 456.
114. *K. Sindelář E. Svátek, J. Metyšová, J. Meuš, and M. Protiva*, Coll. Czech. Chem. Comm., 1969, **34**, 3792.
115. *B. R. Muth*, Chem. Ber., 1960, **93**, 283.
116. *M. Renson and L. Christiaens*, Bull. Soc. chim. belges, 1970, **79**, 511.
117. *M. Hori, T. Kataoka, and C.-F. Hsu*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1974, 15.
118. *R. Lesser and R. Weiss*, Ber., 1924, **57B**, 1077.
119. *I. Degani, R. Fochi, and G. Spunta*, Boll. sci. Fac. Chim. ind Bologna, 1965, **23**, 165.
120. *K. Sindelář, I. Metyšová, and M. Protiva*, Coll. Czech. Chem. Comm., 1969, **34**, 3801.
121. *N. Bellinger, P. Cagniant, and M. Renson*, Comm. rend., (C), 1969, **269**, 532.
122. *K. Sindelář, J. Metyšová, E. Svátek, and M. Protiva*, Coll. Czech. Chem. Comm., 1969, **34**, 2122.
123. *W. E. Truce and D. D. Emrick*, J. Amer. Chem. Soc., 1956, **78**, 6130.
124. *F. Fringuelli and A. Taticchi*. J. C. S. Perkin I, 1972, 199.
125. *W. Mack*, Angew. Chem., 1965, **77**, 260; Angew. Chem. Internat. Edn., 1966, **5**, 986.
126. *J. M. Read, Jr., C. T. Mathis, and J. H. Goldstein*, Spectrochim. Acta, 1965, **21**, 85.
127. *R. J. Abraham and H. J. Bernstein*, Canad J. Chem., 1961, **39**, 905.
128. *Y. Pascal, J. P. Morizur, and J. Wiemann*, Bull. Soc. chim. France, 1965, 2211; *J. P. Morizur and Y. Pascal*, ibid., 1966, 2296; *A. R. Katritzky*, 'Physical Methods in Heterocyclic Chemistry', vol. II, Academic Press, New York, 1963 [Физические методы в химии гетероциклических соединений/Под ред. А. Катрицкого. Пер. с англ. М.-Л., Химия, 1966].
129. *W. V. Farrar and J. M. Gulland*, J. Chem. Soc., 1945, 11.
130. *E. P. Mazza and E. Melchionna*, Chem. Abs., 1929, **23**, 2955.
131. *I. D. Sadekov and V. I. Minkin*, Khim. geterosikl. Soedinenii. 1971, **7**, 138 [*И. Д. Садеков, В. И. Минкин*, ХГС, 1971, 138].
132. *J. L. Piette and M. Renson*, Bull Soc. chim. belges, 1971, **80**, 521.
133. *N. P. Buu-Hoi, M. Mungane, M Renson, and J. L. Piette*, J. Heterocyclic Chem., 1970, **7**, 219
134. *R. Passerini and G. Purrello*, Ann. chim. (Rome), 1958, **48**, 738.
135. *C. Courtot and M. G. Bastani*, Compt rend., 1936, **203**, 197.
136. *G. T. Morgan and H. Burgess*, J. Chem. Soc., 1928, 321.
137. *D. H. Dewar, J. E. Fergusson, P. R. Hentschel, C. J. Wilkins, and P. P. Williams*, J. Chem. Soc., 1964, 688.
138. *J. L. Piette and M. Renson*, Bull. Soc. chim. belges, 1971, **80**, 669.
139. *R. I. Wagner, L. D. Freeman, H Goldwhile, and D. G. Rowsell*, J. Amer. Chem Soc., 1967, **89**, 1102.
140. *E. W. Koos, J. P. Van der Kooi, E. E. Green, and J. K. Stille*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 1085.
141. *J. J. McBride, Jr., E. Jungermann, J. V. Killheffer, and R. J. Clutter*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 1833.
142. *S. E. Cremer, R. J. Chorvat, C. H. Chang, and D. W. Davis*, Tetrahedron Letters, 1968, 5799.
143. *S. E. Cremer and R. J. Chorvat*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 4066.
144. *S. E. Fishwick, J. Flint, W. Hawes, and S. Trippett*, Chem. Comm., 1967, 1113.
145 *S. E. Cremer and R. J. Chorvat*, Tetrahedron Letters, 1968, 413.
146. *G. Märkl and R. Potthast*, Angew. Chem Internat. End., 1967, **6**, 86.
147. *I. G. M. Campbell, R. C. Cookson, M. B. Hocking, and A. N. Hughes*. J Chem. Soc., 1965, 2184.
148 *F. C. Leavitt, T. A. Manuel, F. Johnson, L. U. Matternas, and D. S. Lehman*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 5099.

149. *E. H. Braye and W. Hübel*, Chem. and Ind. (London), 1959, 1250.
150. *N. E. Waite and J. C. Tebby*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 386.
151. *U. Hasserodt, K. Hunger, and F. Korte*, Tetrahedron, 1963, **19**, 1563.
152. *B. A. Arbuzov, Yu. Yu. Samitov, A. O. Vizel, and T. V. Zykova*, Doklady Akad. Nauk S. S. S. R., 1964, **159**, 1062 [*Б. А. Арбузов, Ю. Ю. Самитов, А. О. Визель, Т. В. Зыкова*, ДАН СССР, 1964, **159**, 1062].
153. *D. A. Usher, and F. H. Westheimer*, J. Amer. Chem. Soc., 1964, **86**, 4732.
154. *U. Hasserodt, K. Hunger, and F. Korte*, Tetrahedron, 1964, **20**, 1593.
155. *B. A. Arbuzov, A. O. Vizel, Yu. Yu. Samitov, and Yu. F. Tarenko*, Izvest. Akad. Nauk S. S. S. R., Ser. khim., 1967, 672; *B. A. Arbuzov and A. O. Vizel*, ibid., 1969, 460 [*Б. А. Арбузов, А. О. Визель, Ю. Ю. Самитов, Ю. Ф. Таренко*, Изв. АН СССР. Сер. хим., 1967, 672; *Б. А. Арбузов, А. О. Визель*, там же, 1969, 460].
156. *G. Markl and R. Potthast*, Tetrahedron Letters, 1968, 1755.
157. *A. B. Burg and P. J. Slota Jr.*, J. Amer. Chem Soc., 1960, **82**, 2148.
158. *D. J. Collins, L. E. Rowley, and J. M. Swan*, Austral. J. Chem., 1974, **27**, 831.
159. *M. R. Rausch and L. P. Klemann*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 5732.
160. *I. G. M. Campbell and J. K. Way*, J. Chem. Soc., 1961, 2133.
161. *A. J. Ashe*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 3293.
162. *G. Märkl*, Angew. Chem., 1966, **78**, 907.
163 *K. Dimroth and W. Mack*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1968, **7**, 460.
164. *K. Dimroth, K. Vogel, W. Mack, and U. Schoeler*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1968, **7**, 371.
165. *H. Kanter and K. Dimroth*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 1090.
166. *K. Dimroth and W. Städe*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1968, **7**, 881.
167. *W. Schäfer and K. Dimroth*, Tetrahedron Letters, 1972, 843.
168. *W. Schäfer and K. Dimroth*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 753.
169. *G. Märkl and A. Merz*, Tetrahedron Letters, 1968, 3611.
170. *G. Märkl and F. Lieb*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1968, **7**, 733.
171. *L. B. Lambert and W. L. Oliver*, Jr. Tetrahedron, 1971, 27, 4245.
172. *M. H. Beeby and F. G. Mann*, J. Chem. Soc., 1951, 411.
173. *G. A. Dilbeck, D. L. Morris, and K. D. Berlin*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1150.
174. *G. Märkl and K.-H. Heier*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 1016.
175. *G. Märkl and K.-H. Heier*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 1017.
176. *P. de Koe and F. Bickelhaupt*, Angew Chem. Internat. Edn., 1967, **6**, 567.
177. *H. Vermeer and F. Bickelhaupt*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1968, **7**, 889.
178. *P. de Koe, R. van Veen, and F. Bickelhaupt*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1968, **7**, 465.
179. *W. Schäfer, A. Schweig, F. Bickelhaupt, and H. Vermeer*, Rec. Trav. chim., 1974, **93**, 17.
180. *G. Märkl and H. Hauptmann*, Tetrahedron Letters, 1968, 3257.
181. *G. Märkl and H. Hauptmann*, Angew. Chem Internat. Edn., 1972, **11**, 439.
182. *G. Märkl and H. Hauptmann*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 441.
183. *P. Jutzi*, Angew. Chem Internat. Edn., 1975, **14**, 232.
184. *J. J. Monagle*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 3851.
185. *A. Tzschach and W. Fischer*, Z. Chem., 1967, **7**, 196.
186. *E. R. Jones and F. G. Mann*, J. Chem. Soc., 1958, 1719.
187. *D. R. Lyon, F. G. Mann, and G. H. Cookson*, J. Chem. Soc., 1947, 662.
188. *J. A. Aeschlimann, N. D. Lees, N. P. McCleland and G. N. Nicklin*, J. Chem. Soc., 1925, **127**, 66.
189. *H. Heaney, D. M. Heinekey, F. G. Mann, and I. T. Millar*, J. Chem. Soc., 1958, 3838.
190. *D. M. Heinekey and I. T. Millar*, J. Chem. Soc., 1959, 3101.
191. *G. Märkl, H. Hauptmann, and J. Advena*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 441.
192. *G. Märkl and F. Kneidl*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 931.
193. *G. Märkl, J. Advena, and H. Hauptmann*, Tetrahedron Letters, 1972, 3961.
194. *A. J. Ashe*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 6691.
195. *A. J. Ashe and M. D. Gordon*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 7596.

196. *G. J. Burrows and E. E. Turner*, J. Chem. Soc., 1921, **119**, 430.
197. *F. G. Holliman and F. G. Mann*, J. Chem. Soc., 1943, 547.
198. *D. A. Thornton*, J. S. Afr. Chem. Inst., 1964, **17**, 71.
199. *P. Jutzi and K. Deucherl*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1969, **8**, 991; *H. Vermeer and F. Bickelhaupt*, ibid., p. 992.
200. *G. H Cookson and F. G Mann*, J. Chem. Soc., 1949, 2888.
201. *N. S. Nametkin, V. M. Vdovin, and P. L. Grinberg*, Doklady Akad. Nauk S. S. S. R., 1963, **150**, 799 [*Н. С. Наметкин, В. М. Вдовин, П. Л. Гринберг*, ДАН СССР, 1963, **150**, 799].
202. *M. C. Flowers and L. E. Gusel'nikov*, J. Chem. Soc. (B), 1968, 419.
203. *R. West*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 6012.
204. *R. A. Benkeser, R. F. Grossman, and G. M. Stanton*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 4732.
205. *R. A. Benkeser, R. F. Grossman, and G. M. Stanton*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 4727.
206. *E. G. Jansen, J. B. Pickell, and W. H. Atwell*, J. Organometallic Chem., 1967, **10**, P6; *W. H. Atwell, D. R. Weyenberg, and H. Gilman*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 885.
207. *W. H. Atwell and D. R. Weyenberg*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 3438.
208. *H. Gilman and O. L. Marrs*, Chem. and Ind. (London), 1961. 208.
209. *N. S. Nametkin, V. M. Vdovin, E. Sh. Finkel'shtein, T. N. Arkhipova, and V. D. Oppengeim*, Doklady Akad. Nauk S. S. S. R., 1964, **154**, 383 [*Н. С. Наметкин, В. М. Вдовин, Е. Ш. Финкельштейн, Т. Н. Архипова, В. Д. Оппенгейм*, ДАН СССР, 1964, **154**, 383].
210. *H. Gilman and R. D. Gorsich*, J. Amer. Chem. Soc. 1958, **80**, 1883.
211. *H. Gilman and R. D. Gorsich*, J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 3243.
212. *A. Bygdén*. Ber., 1915, **48**, 1236; *G. Gruttner and M. Wiernik*, ibid., p. 1474.
213. *N. S. Nametkin, V. M. Vdovin, E. D. Babich, and T. N. Arkhipova*, Doklady Akad. Nauk S. S. S. R., 1966, **171**, 1345 [*Н. С. Наметкин, В. М. Вдовин, Е. Д. Бабич, Т. Н. Архипова*, ДАН СССР, 1966, **171**, 1345.]
214. *R. Fessenden and M. D. Conn*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 2530.
215. *R. J. Fessenden and W. D. Kray*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 87.
216. *R. West*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 6015.
217. *R. Fessenden and F. J. Freenor*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 2003.
218. *D. Seyferth and S. S. Washburne, J.* Organometallic Chem., 1966, **5**, 389.
219. *W. P. Weber, R. A. Felix, A. K. Willard, and H. G. Boettger*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 4060.
220. *W. P. Weber and R. Laine*, Tetrahedron Letters 1970, 4169.
221. *R. Benkeser and R. F. Cunico*, J. Organometallic Chem., 1965, **4**, 284.
222. *A. G. Brook and J. B. Pierce*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 2566.
223. *E. Rosenberg and J. J. Zuckerman* J Organometallic Chem., 1971, **33**, 321.
224. *G. Märkl and P. L. Merz*, Tetrahedron Letters, 1971, 1303.
225. *H. Gilman and O. L. Marrs*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 324.
226. *P. Jutzi*, Chem. Ber., 1971, **104**, 1455.
227. *R. A. Benkeser and R. F. Cunico*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 395.
228. *P. Mazerolles, M. Lesbre, and J. Dubac*, Compt. rend., 1965, **260**, 2255.
229. *D. Seyferth, S. S. Washburne, T. F. Julia, P. Mazerolles, and J. Dubac*, J. Organometallic Chem., 1969, **16**, 503.
230. *P. Mazerolles*, Bull. Soc. chim. France, 1962, 1907.
231. *P. Mazerolles and G. Manuel*, Bull. Soc. chim. France, 1966, 327.
232. *P. Mazerolles and G. Manuel*, Compt. rend. (C), 1968, **267**, 1158.
233. *D. Seyferth, T. F. Julia, D. C. Mueller, P. Mazerolles, G. Manuel, and F. Thoumas*, J. Amer. Chem. Soc, 1970, **92**, 657.
234. *F. J. Bajer and H. W. Post*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 1422.
235. *S. Seyferth, H.-M. Shih, P. Mazerolles, M. Lesbre, and M. Joanny*, J. Organometallic Chem., 1971, **29**, 371.
236. *R. Schwarz and W. Reinhardt*, Ber., 1932, **65**, 1743.
237. *G. Grüttner and E. Krause*, Ber., 1916, **49**, 2666.
238. *F. J. Bajer and H. W. Post*, J. Organometallic Chem., 1968, **11**, 187.
239. *A. J. Ashe and P. Shu*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 1804.
240. *I. M. Gverdtsiteli ,T. R. Doksopulo, M. M. Menteshashvili, and I. I. Abhazava*, Chem. Abs., 1960, **64**, 11239 [*И. М. Гвердцители, Т. П. Доксопуло, М. М. Ментешашвили, И. И. Абхазова*, Сообщ АН Груз. ССР, 1965, **40**, 333; С. А., 1966, **64**, 11239].
241. *J. J. Eisch and W. C. Kaska*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 1501.
242. *R. Koester and G. Benedikt*, Angew. Chem., 1963, **75**, 419.
243. *P. Jutzi*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 53.
244. *G. A. Olah, J. M. Bollinger, and J. Brinich*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 2587.
245. *P. E. Peterson, B. R. Bonazza, and P. M. Henrichs*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 2222.
246. *J. D. Edwards, Jr., and J. J. Cashaw*, J. Amer. Chem. Soc., 1956, **78**, 3821.

ЧАСТЬ 20

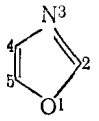
ГЕТЕРОЦИКЛЫ С НЕСКОЛЬКИМИ РАЗНЫМИ ГЕТЕРОАТОМАМИ

20.1. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

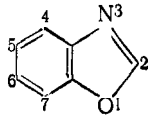
М. М. КЕМПБЕЛЛ (Heriot-Watt University, Edinburgh)

20.1.1. ОКСАЗОЛЫ И ИХ БЕНЗАННЕЛИРОВАННЫЕ АНАЛОГИ

Оксазолы, бензоксазолы и родственные системы были предметом многих обзоров [1—5] и монографий [6]. Поэтому в этой главе кратко суммированы важные аспекты их химии и обсуждены последние достижения. Нумерация атомов в системах оксазола (**1**) и бензоксазола (**2**) показана ниже.



(1)



(2)

Эти азолы имеют планарные молекулы, включающие сопряженную циклическую систему из шести π-электронов, как в молекуле оксазола (**1**). По химическим свойствам они являются ароматическими соединениями, как видно по их реакциям, например, с некоторыми электрофилами и нуклеофилами. Свободная пара электронов атома азота, которая копланарна с гетероциклом и поэтому не участвует в делокализации, обусловливает слабые основные свойства как в случае пиридина. Многие соли, образуемые азолами, гидролизуются водой; с ионами тяжелых металлов оксазолы образуют стабильные комплексы, которые часто используют для выделения азолов. Ароматичностью оксазолов объясняется их устойчивость, однако образующиеся при кватернизации оксазолов и бензоксазолов азолиевые катионы значительно активированы к нуклеофильной атаке.

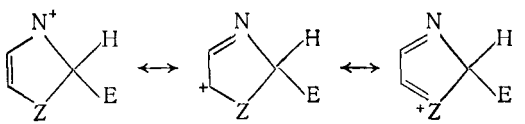
20.1.1.1. Физические и спектральные свойства

Оксазол представляет собой жидкость (т. кип. 69 °С). Физические свойства его и родственных азолов описаны в обзоре [6б]. Физические свойства и структурные особенности оксазолов, а также данные рентгеноструктурного анализа, результаты теоретических исследований и дипольные моменты детально рассмотрены в обзоре [4].

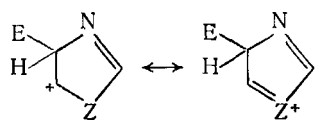
Обобщены также спектральные характеристики [4]: химические сдвиги ЯМР, химические сдвиги, индуцированные ароматическими растворителями, константы J и данные спектроскопии ЯМР [4, 7]. УФ-Спектры оксазолов напоминают спектры родственных им тиазолов. Оксазол (**1**) поглощает при 205 нм ($\lg \varepsilon$ 3,59), монофенилзамещенные поглощают в области 245—270 нм, алкильные заместители оказывают меньшее влияние [4]. Сильную полосу поглощения в ИК-спектре при 1555—1585 $см^{-1}$ относят к деформационным колебаниям кольцевого фрагмента —N=C—O— [4]. Широко изучена масс-спектральная фрагментация [8] с использованием соединений, меченных дейтерием, и масс-спектрометрии высокого разрешения [4]. В некоторых случаях наблюдались интересные корреляции с фотохимическими превращениями [8].

20.1.1.2. Реакции электрофильного замещения

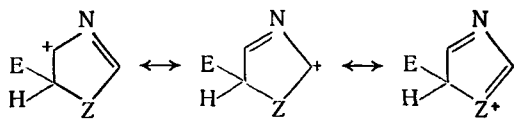
Многие оксазолы устойчивы к действию кислот. Они с трудом вступают в реакции электрофильного замещения. Присутствие в азольном цикле «пиридинового» атома азота значительно дезактивирует эту систему. Рассмотрение переходных состояний при электрофильном замещении в положения 2, 4 и 5 (схемы 1—3) показывает, что замещение при С-2 (схема 1) весьма неблагоприятно.



(1)

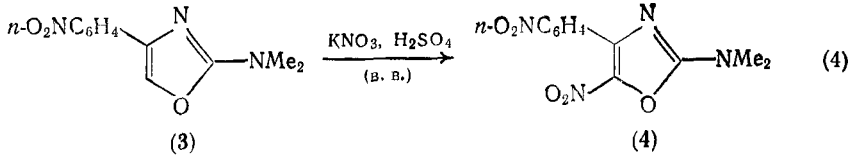


(2)

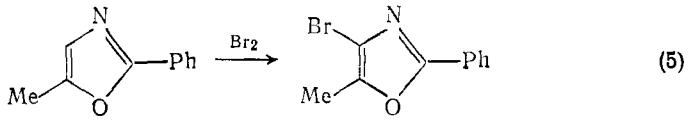


(3)

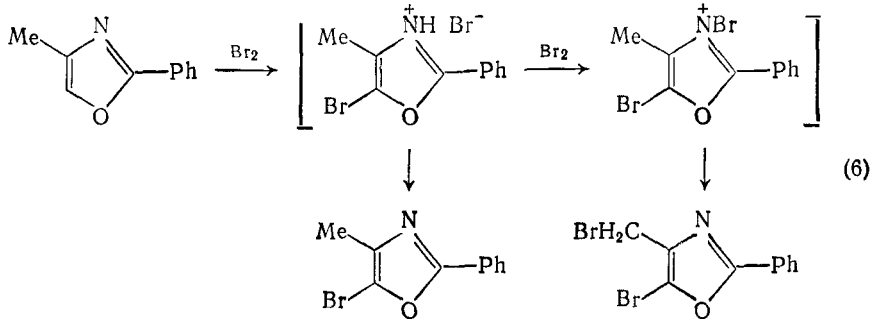
Электрофильная атака положений 4 и 5 может наблюдаться, если цикл активирован заместителями с +M-эффектом, такими, как амино- и гидроксигруппы. 2-Диметиламино-4-*п*-нитрофенилоксазол (**3**), например, превращается в 5-нитрозамещенное (**4**) (схема 4). Известны примеры бромирования дизамещенных оксазолов в свободные положения 4 или 5 действием брома или *N*-бромсукцинимида (схемы 5, 6) [6в].



(4)

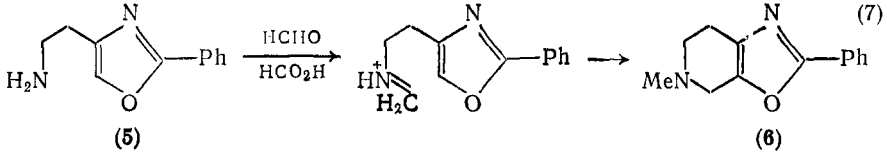


(5)

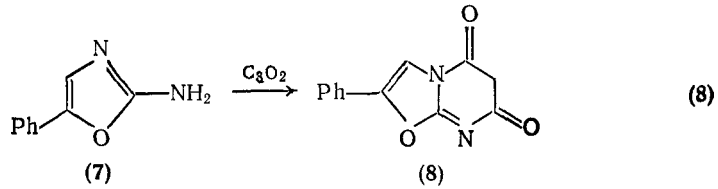


(6)

Конверсия по Эшвейлеру — Кларку соединения (5) в (6) [4] и превращение соединения (7) в (8) [4], вероятно, включают внутримолекулярную электрофильную атаку (схемы 7, 8). Электрофильное замещение арилоксазолов может направляться в ароматическое кольцо; например, фенилоксазолы превращаются в *n*-нитрофенилоксазолы [4].



(7)



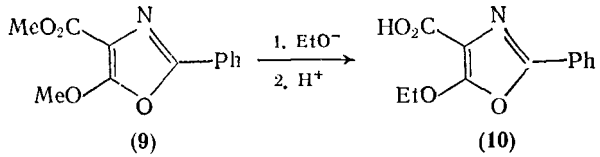
(8)

Электрофильное замещение бензоксазолов направляется главным образом в положение 6 и в меньшей степени в положение 5. Нитрование соединения (2) приводит к 6-нитрозамещенному. Фенильные заместители подвергаются электрофильному замещению преимущественно в *n*-положение [6б].

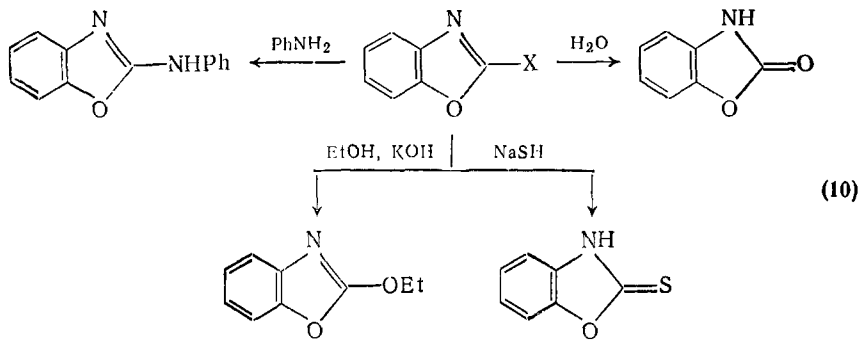
Электрофильная атака по циклическому атому азота, ведущая к кватернизованным оксазолам, будет рассмотрена отдельно.

20.1.1.3. Реакции нуклеофильного замещения

Реакции нуклеофильного замещения в оксазольном цикле относительно необычны. (Чаще наблюдается раскрытие кольца, которое обсуждается в разд. 20.1.1.10.) Легкость нуклеофильного замещения галогена в различных положениях кольца изменяется в ряду: C-2 > C-4 > C-5 [4]. В 5-метоксизамещенном (**9**) обычно нереакционноспособное положение 5 настолько активировано карбоксигруппой в положении 4, что при нуклеофильном замещении образуется соединение (**10**) (схема 9). 2-Галогенбензоксазолы вступают в различные реакции нуклеофильного замещения (схема 10) [3].



(9)



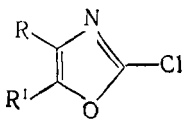
(10)

20.1.1.4. Кватернизация

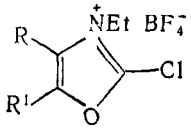
Оксазолы являются слабыми основаниями, что видно по неустойчивости их *N*-протонированных солей [4]. 4-Метилоксазол ($pK_{BH^+} = 1{,}07$) приблизительно в 100 раз слабее как основание, чем 4-метилтиазол. Наличие метильного заместителя в положении 2 увеличивает pK_a в большей степени, чем в случае 4-метилзамещенных, что, вероятно, объясняется эффектами гиперконъюгации. Бо́льшая основность пиридинов по сравнению с оксазолами подтверждается результатами, полученными при алкилировании пиридилоксазолов: 2-пиридилоксазолы образуют пиридиниевые соли, а 4- и 5-пиридилоксазолы дают дичетвертичные соли, причем пиридиновый цикл алкилируется в первую очередь.

Некоторые азолы и бензазолы были подвергнуты *N*-алкилированию с использованием диметилсульфата или метилиодида

в диметилсульфоксиде [9]. Алкилирование соединений типа (11) диметилсульфатом или бензилбромидом протекает с трудом, однако при действии на него фторбората триэтилоксония было получено соединение (12) [4, 10]. Бензоксазол (2) кватернизуется с образованием иодида *N*-метилбензоксазолия, но в более жестких условиях возможно расщепление кольца (см. разд. 20.1.1.10).



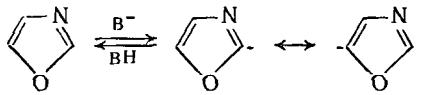
(11)



(12)

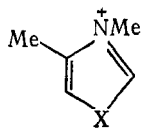
20.1.1.5. Протонный обмен

При действии [$^2H_6$]-диметилсульфоксида и метоксида натрия на оксазол практически мгновенно происходит обмен протона в положении 2 и медленно — в положении 5 [4] (схема 11).



(11)

Вслед за важной работой Бреслоу, касающейся ионизации протонов в положении 2 тиазолиевых катионов (что существенно для механизма действия тиамина) [11], были изучены кислотности и скорости обмена лабильных протонов в положениях 2 и 5 оксазолиевых катионов и соответствующих свободных оснований [4] Относительные скорости H—D-обмена в положении 2 для катионов (13) и (14) в $10^{5,5}$ и $10^{3,5}$ раза больше по сравнению с соответствующими имидазолиевыми катионами, что иллюстрирует увеличение кислотности в положении 2 под влиянием более электроотрицательного кислорода [4, 6в]. Необычно высокие константы взаимодействия ^{13}C—H отражают высокую кислотность в положениях 2 и 5 оксазолиевых соединений.

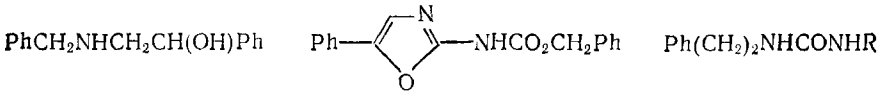


(13) X = O
(14) X = S

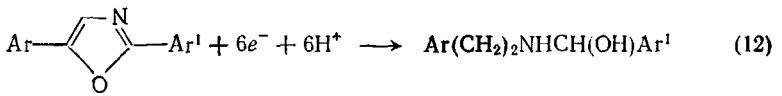
20.1.1.6. Восстановление и окисление

Оксазолы и бензоксазолы устойчивы в разнообразных условиях восстановления, но при действии натрия в этаноле происходит восстановление кольца с образованием оксазолидинов [4, 6в]. Известен ряд реакций восстановительного расщепления цикла. 2,5-Дифенилоксазол расщепляется при действии натрия в этаноле или

алюмогидрида лития с образованием соединения (15) [4]. Каталитическое гидрирование соединения (16) приводит к продуктам раскрытия кольца (17) и (18), однако при этом никель Ренея оказался неэффективным [4]. Восстановительное расщепление цикла ингибируется основаниями, но облегчается действием кислот. Другие примеры восстановительного расщепления кольца, в том числе электрохимическое восстановление 2,5-диарилоксазолов (19) (схема 12), рассмотрены в обзоре [4].

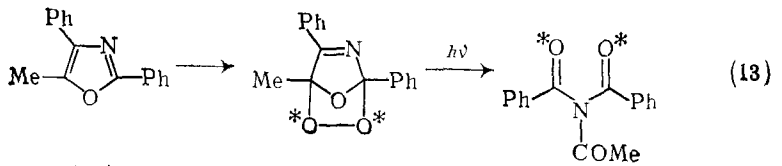


(15) (16) (17) R = CO_2CH_2Ph (18) R = H



(19)

Оксазольный цикл обычно нестабилен в условиях окисления; производные оксазола расщепляются холодным перманганатом, хромовой кислотой, гипобромитом натрия, дымящей азотной кислотой и озоном [4]. К действию пероксида водорода оксазолы обычно устойчивы, но 4-(оксазолил-2)пиридин при взаимодействии с H_2O_2 — AcOH превращается в пиридин-*N*-оксид [4]. Фотосенсибилизированное присоединение синглетного кислорода к соединению (20) приводит к продукту раскрытия кольца (21) (схема 13). Исследование с помощью меченых атомов подтверждает, что реакция идет через 1,4-, а не через 1,2-присоединение. Эти реакции раскрытия кольца изучены для ряда оксазолов и могут быть использованы, например, для синтеза смешанных триамидов [13].

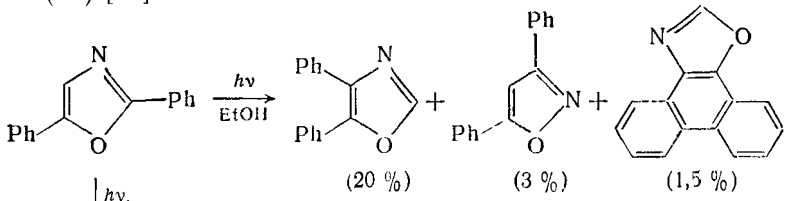


(20) (21)

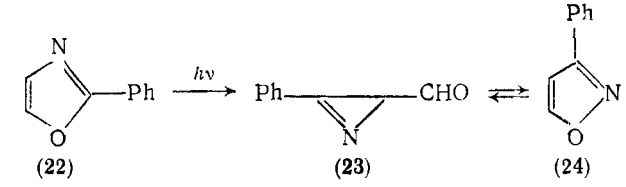
20.1.1.7. Фотохимические реакции

Данные по фотохимии гетероциклов, включая оксазолы, приведены в книге [14]. Характерными процессами являются фотоизомеризация оксазольного цикла и фотохимическое взаимопревращение оксазолов и изоксазолов. При фотолизе наблюдается сложный ряд перегруппировок (схема 14) [14]. При фотолизе соединения (22)

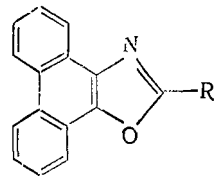
выделен 2*H*-ацилазириновый интермедиат (23), который далее превращается в изоксазол (24) (схема 15). Изомерный оксазол (27) может образоваться через интермедиаты типа (25) и (26). Рассматриваемые вопросы были развиты в дальнейших исследованиях [15]. 2-Ароилбензоксазолы подвергаются фотоперегруппировке Фриса [14]. Описано фотоприсоединение алкила к группировке —O—C=N— в гетероцикле (фенантро[9,10-*d*]оксазоле), при этом с низким выходом получены продукты алкилирования в положение 2 (28) [16].



(14)



(15)

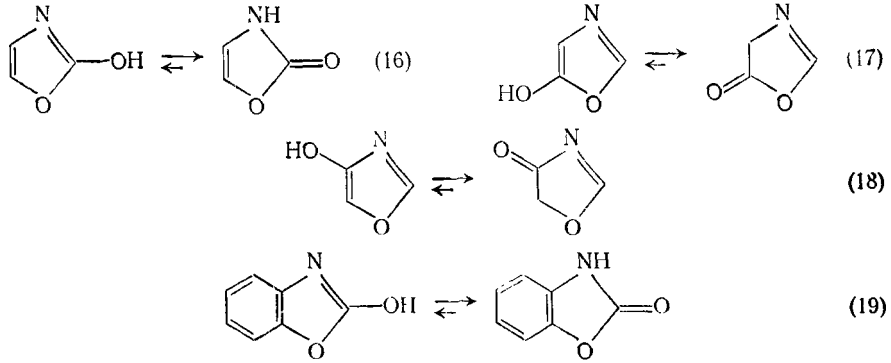


(28) R = Me, *изо*-Pr и др.

20.1.1.8. Реакции с участием заместителей

Гидроксиоксазолы способны к таутомерии; существуют четыре кетоформы: 2-оксазолинон-5, 3-оксазолинон-5, 4-оксазолинон-2 и

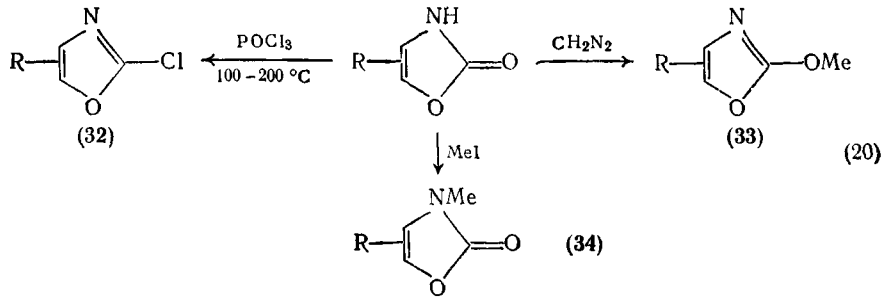
2-оксазолинон-4 (см. обзор [17]). 2-Гидроксиоксазолы обычно существуют преимущественно в 2-кетоформе (схемы 16—19). Однако гидроксиформы могут быть стабилизированы с помощью внутримолекулярной водородной связи, как в случае соединения (29) [6б]. Для обнаружения групп NH и CO в кетоформах часто используют методы спектроскопии. Соединение (30) может быть выделено в оптически активной форме [18]. По данным спектроскопии ПМР оксазолон (31) существует в кетоформе.



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

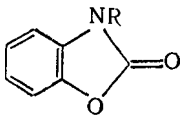
(29) (30) (31)

Типичные превращения 2-гидроксиоксазолов представлены в схеме (20) [6б]. Получаемые с помощью фосфорилхлорида соединения типа (32) представляют собой важные для синтеза интермедиаты, которые не могут быть приготовлены путем электрофильного хлорирования, поскольку положение 2 крайне мало реакционноспособно. Образование продуктов (33) и (34) отражает различия в реакционной способности таутомерных форм 2-гидроксиоксазолов. Бензоксазолон N-алкилируется при действии этилиодида или диазометана, превращаясь в соединения (35) и (36) [3, 18].

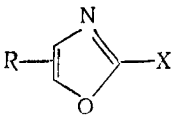


(20)

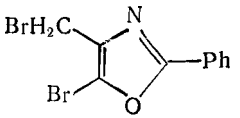
2-Галогеноксазолы (32) легко подвергаются нуклеофильному замещению галогена, превращаясь в разнообразные 2-замещенные (37) [6б]; 4- и 5-галогеноксазолы менее реакционноспособны. При исследовании относительной легкости замещения в ядре и боковой цепи [4] показано, что, например, соединение (38) дает продукты замещения в боковой цепи (39), тогда как соединение (40) может быть превращено в продукты (41) и (42). Диметилацеталь (41) подвергается кислотному гидролизу с образованием 4-формил-5-хлороксазола.



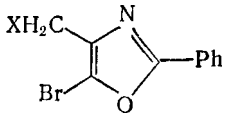
(35) R = Et
(36) R = Me



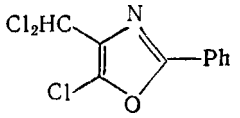
(37) R = OR¹, SR¹, NR¹₂



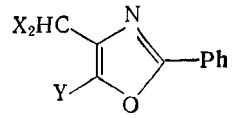
(38)



(39) X = H₂NCSNH, PhNH, OEt

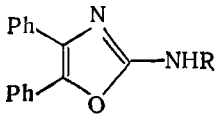


(40)

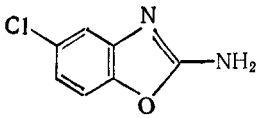


(41) X = OMe, Y = Cl
(42) X = Y = пиперидино

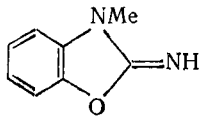
Аминооксазолы существуют в виде аминных таутомеров; например, с помощью УФ-спектроскопии установлены структуры (43) и (44) [18]. Они протонируются по атому азота кольца; 2-аминобензоксазол взаимодействует при 100 °C с метилиодидом, образуя продукт (45), алкилированный по атому азота в положении 3 [6г].



(43)

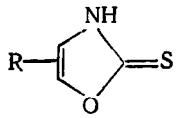


(44)

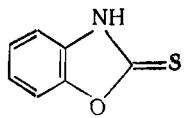


(45)

2-Меркаптооксазолы существуют преимущественно в тионоформе (46), что доказано методами спектроскопии [18]. Аналогично, 2-меркаптобензоксазолы существуют в форме (47). Алкилирование соединения (47) может идти по атому серы [2].

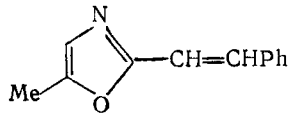


(46)

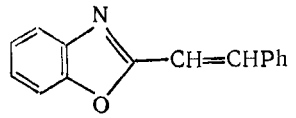


(47)

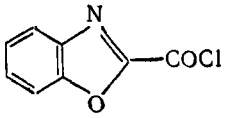
Алкильные группы в положении 2 оксазолов и бензоксазолов реакционноспособны и легко превращаются в резонансно стабилизированный анион. 2-Метилоксазол и 2-метилбензоксазол взаимодействуют, например, с бензальдегидом в присутствии хлорида цинка, образуя соответственно продукты конденсации (48) и (49) [6б, в, г]. 2-Бензилбензоксазол способен к сочетанию с солями диазония и реагирует по 2-метиленовой группе с альдегидами, нитрозосоединениями и пентилнитратом [3]. Промежуточное гидроксисоединение, образующееся при конденсации 2-метилбензоксазола с ароматическими альдегидами, может быть выделено при использовании NaOH в полярном растворителе, например в гексаметилтриамидофосфате [19]. Ацильные заместители в положении 2 могут подвергаться реакции Гриньяра, как, например, в случае соединения (50) [3].



(48)

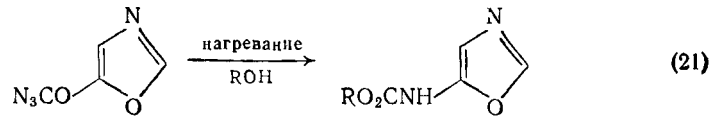


(49)

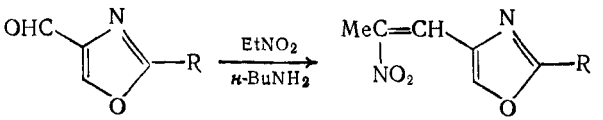


(50)

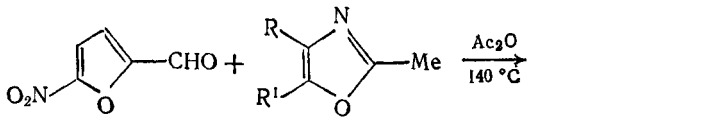
Благодаря стабильности оксазольного цикла возможны превращения и других подходящих заместителей (схемы 21—23) [4]. Алкильные группы в положениях 4 и 5 оксазолов не столь реакционноспособны, как в положении 2. Часто алкильные группы могут быть окислены до карбоксильных с сохранением оксазольного ядра. Оксазолиевые производные особенно склонны к нуклеофильному замещению галогена в положении 2 (схема 24) [4].



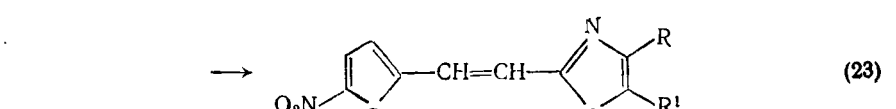
(21)



(22)

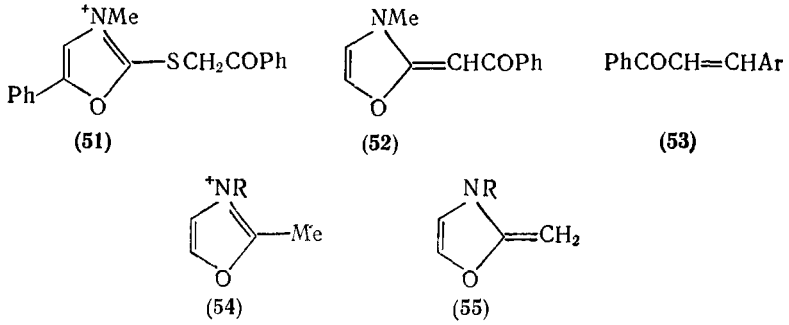


(23)



(24)

Интересная экструзия серы из промежуточно возникающих тиранов наблюдается при действии на соединение (**51**) гидрида натрия в ДМСО, приводящем к продукту (**52**), или при действии гидроксида натрия и ароматического альдегида, дающем продукт раскрытия оксазольного цикла (**53**) [20]. В случае солей 2-метилоксазолия (**54**) может быть выделено ангидрооснование (**55**), возникающее в результате отрыва протона [6б].

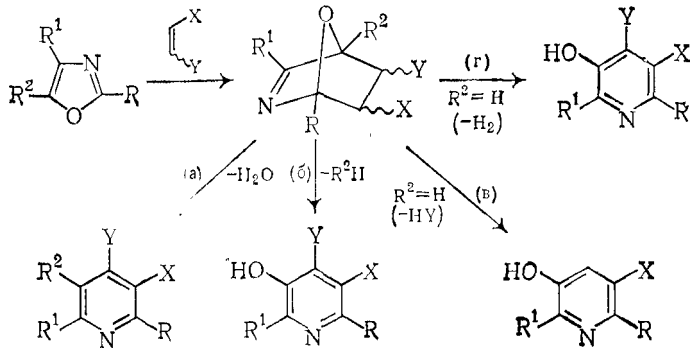


(**51**) (**52**) (**53**)

(**54**) (**55**)

20.1.1.9. Реакции циклоприсоединения

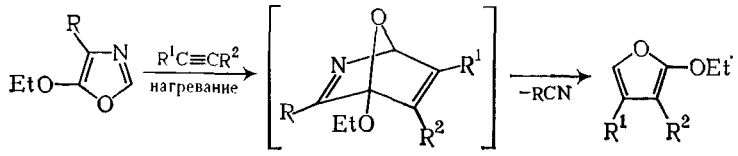
Одной из наиболее изученных реакций оксазолов является реакция Дильса — Альдера, приводящая к пиридинам, фуранам и производным бицикло[2.2.1]гептана (см. схему 25) и имеющая особое значение в синтезе витамина B_6 и различных аналогов пиридоксина (см. подробный обзор [4]).



(25)

Как правило, более электроотрицательный заместитель в диенофиле занимает в аддукте положение 4. Как и в других реакциях Дильса — Альдера электронодонорные группы в диене и электроноакцепторные в диенофиле облегчают реакцию; при этом быстрее присоединяются *транс*-диенофилы. Если заместитель R^2 в положении 5 исходного оксазола является легкоуходящей группой, то реакция идет по пути (*б*); если же $R^2 = H$, а Y — легкоуходящая группа, более благоприятным оказывается путь (*в*). В присутствии акцепторов гидрид-иона (например, нитробензола или пероксида водорода) пиридины образуются с выходами 50—60 %. Возможности путей (*а*), (*в*) и (*г*) для синтеза пиридинов не вполне еще выяснены из-за низкой реакционной способности оксазолов, не имеющих алкоксигруппы в положении 5.

Региоселективное циклоприсоединение ацетиленов к оксазолам может привести к фуранам, в которых углеродный атом диенофила, несущий более электроотрицательный заместитель, присоединяется в положение 5 оксазола (схема 26) [4].

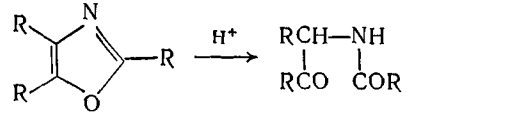


(26)

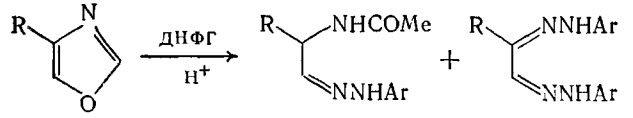
Бензоксазол вступает с двумя молекулами дифенилкетена в реакцию [2 + 2 + 2]-циклоприсоединения с участием связи C=N, причем образуется бензоксазол, конденсированный с оксазиноном [21].

20.1.1.10. Реакции раскрытия кольца

Оксазолы и бензоксазолы устойчивы к щелочному гидролизу, но легко расщепляются кислотами, возможно вследствие *N*-протонирования, которое повышает чувствительность кольца к нуклеофильной атаке. Хотя многие оксазолы и бензоксазолы растворимы в кислотах без расщепления, их можно превратить в ациламинокетоны (схема 27) [6б]. 5-Алкокси- и 5-аминооксазолы легко расщепляются в разбавленных минеральных кислотах, 2-аминооксазолы значительно более устойчивы [4]. Оксазолы расщепляются горячими сильными кислотами и 2,4-динитрофенилгидразином (ДНФГ) (схема 28) [6в]. Бензоксазолы гидролизуются относительно легко, 2-метилбензоксазол уже в горячей воде превращается в *о*-ацетиламинофенол; эта реакция протекает быстрее в разбавленной кислоте [3].



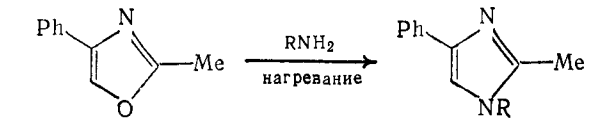
(27)



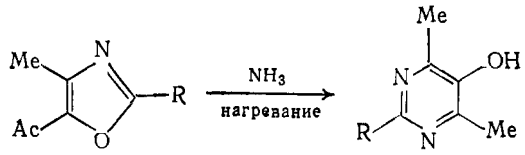
(28)

Под действием аминов оксазолы превращаются в имидазолы (схема 29) или пиримидины (схема 30); другие примеры приведены

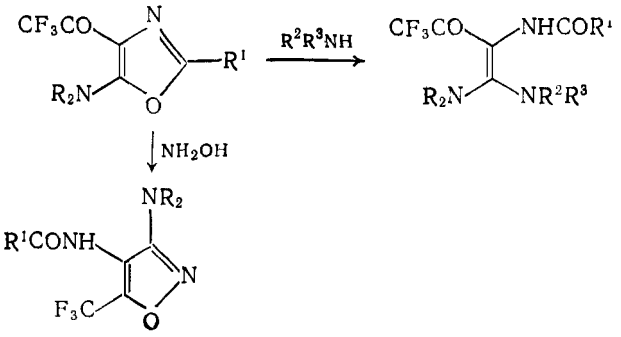
в схеме (31) [22]. Действие карбанионов и H_2S иллюстрируют схемы (32) и (33) [4].



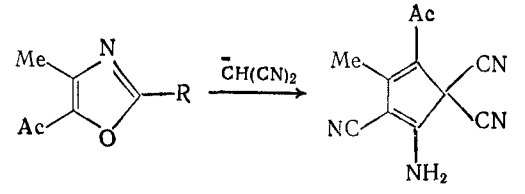
(29)



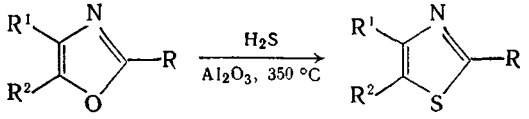
(30)



(31)

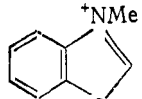


(32)

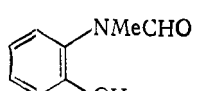


(33)

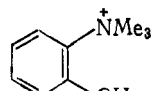
Четвертичные соли гидролизуются значительно легче, как показано на примере гидролиза соли (**56**), дающей соединение (**57**) [3]; в то же время 2-метилбензоксазол может быть расщеплен лишь при 120 °C действием метоксид-иона с образованием *о*-аминофенола. Кватернизация бензоксазола метилиодидом при 120 °C приводит к соли (**58**) [3].



(**56**)

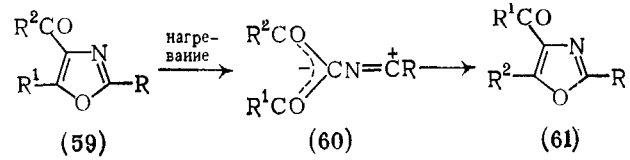


(**57**)

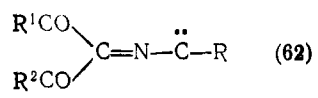


(**58**)

4-Ацилоксазолы, например (**59**), при термолизе претерпевают перегруппировку Корифорта (схема 34) и через интермедиат (**60**) превращаются в изомерные оксазолы (**61**). Для этой реакции, нашедшей широкое применение в синтезе аланинов, впоследствии был изучен механизм и постулирован интермедиат (**62**) (реакция первого порядка, слабый эффект растворителя) [23].



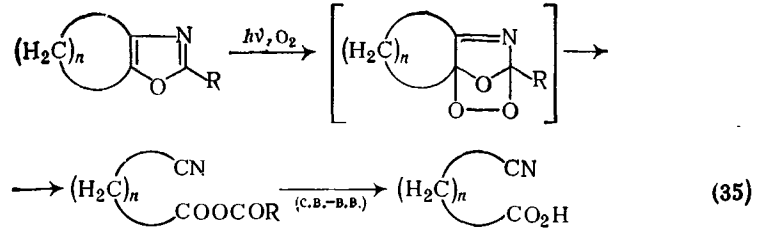
(**59**) (**60**) (**61**) (**34**)



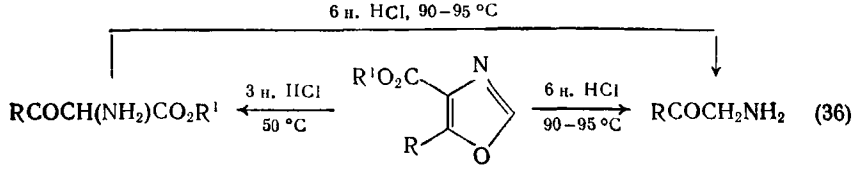
(**62**)

20.1.1.11. Использование в качестве синтонов

Использование оксазолов создает прекрасные возможности для получения ω-цианокислот [13] (схема 35). 4-Карбоксиоксазолы (**63**) превращаются в β-аминокетоны (схема 36) [4].



(**35**)

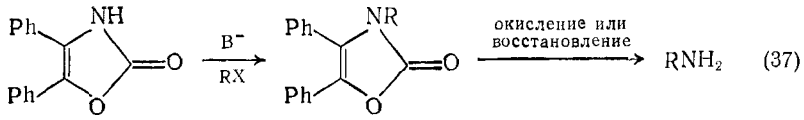


(**36**)

(**63**)

Хорошо известен синтез сложных аминокислот из оксазолонов, которые в свою очередь получают взаимодействием α-аминокислот с хлорангидридами. Модификации этого синтеза рассмотрены в монографии [13]. Удобной альтернативой синтеза Габриеля является превращение оксазолинонов-2 (схема 37); преимуществом этой

реакции является то, что на последней стадии не требуется ни кислотного, ни основного гидролиза, что позволяет избежать рацемизации [13].



(37)

20.1.1.12. Методы получения

Ниже коротко рассмотрены синтезы, описанные в обзорах [4, 5], а также более новые их модификации.

Для синтеза оксазолов ранее широко использовали реакции α-галогенкетонов и α-гидроксикетонов с формамидом, приводящие к 4- и 5-замещенным оксазолам, хотя часто с низкими выходами [4]. Применение в этой реакции мочевин и реагентов, полученных на основе тиоцианатов, приводит к 2-амино- и 2-меркаптопроизводным. С более высокими выходами 2-аминооксазолы получали взаимодействием α-гидроксикетонов с цианамидом [24].

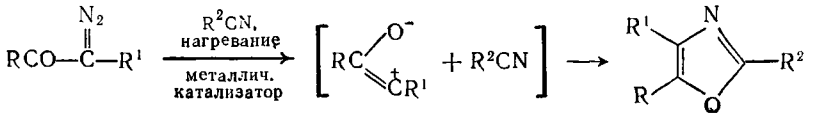
Использование изоцианидов позволяет избежать получения подходящих α-замещенных кетонов. α-Металлированные изоцианиды конденсируются с производными карбоновых кислот, образуя незамещенные в положении 2 оксазолы с выходами от средних до высоких [4]. Доступный тозилметилизоцианид и получаемые из него реагенты присоединяют фрагмент CH—N=CH к ненасыщенным субстратам, например альдегидам, образуя с хорошими выходами оксазолы. Родственные реакции суммированы в обзорах [4, 26].

Реакции амино-, имино- и амидонитрилов с альдегидами приводят к 5-замещенным оксазолам [4]. Конденсация солей нитрилия с α-галогенкетонами дает с высокими выходами оксазолы (схема 38) [4].

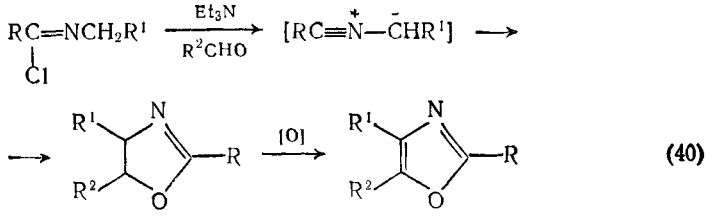


(38)

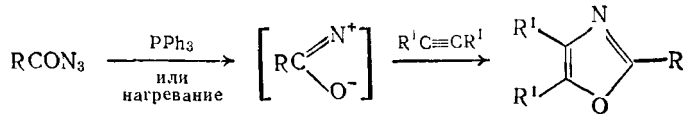
Оксазолы получают при реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения карбонилкарбенов (схема 39) [4, 27] и нитрилийметилидов (схема 40) [4] (выходы низкие), а также взаимодействием карбонилнитренов с ацетиленами (схема 41) [4]. Присоединение карбеноида к α-иминокетону можно рассматривать как 1,4-циклоприсоединение [28].



(39)



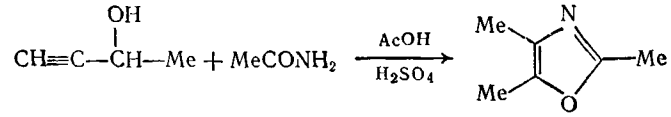
(40)



(41)

R = Alk, Ar, OAlk; R^1 = H, заместитель

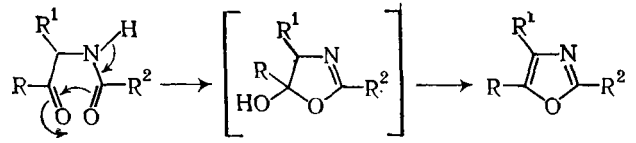
Оксазолы, например (64), могут быть также синтезированы с помощью катализируемой кислотой реакции пропаргильных производных с амидами или нитрилами (схема 42) [4].



(42)

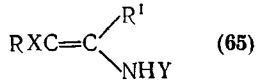
(64) (в. в.)

Классический синтез Робинсона — Габриеля с участием α-ациламинокетонов был усовершенствован благодаря применению новых агентов циклодегидратации, например безводной HF, фосгена с триэтиламином и др. (схема 43) [4]. Механизм этого синтеза установлен с помощью соединений, меченных ^{18}O [29].



(43)

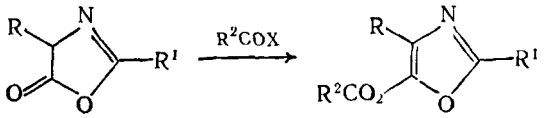
В модификациях реакций α-ациламинокарбонильных соединений енамиды, енамины и имиды могут быть превращены в 2,4,5-тризамещенные оксазолы. В этих реакциях используют соединения или интермедиаты типа (65), которые могут быть подвергнуты циклодегидратации [4]. В сходной реакции с PCl_5 бензоилаланин превращается в 2-фенил-5-хлор-4-хлорметилоксазолон [4].



(65)

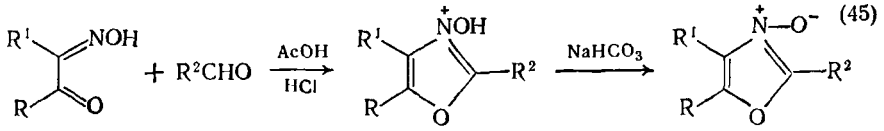
Оксазолиноны-5 (66), получаемые циклодегидратацией с участием α-аминокислот и уксусного ангидрида, превращаются в кинетически контролируемых условиях в 5-ацилоксипроизводные

(67) (схема 44) [4]. 2-Оксонитроны при действии уксусного ангидрида превращаются в оксазолы [4]; производные 4-гидроксиоксазола получаются с хорошими выходами при взаимодействии ароилизоцианатов с сульфонийилидами, стабилизированными карбонильной группой [4]. Термическая перегруппировка ацилазиридинов приводит с высоким выходом к 3-замещенным оксазолам [4].



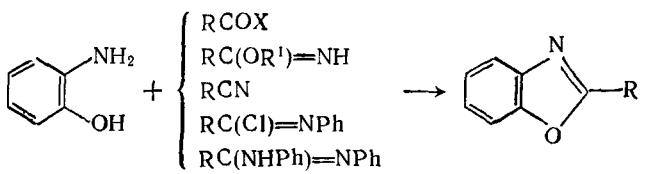
(66) (67) (44)

Оксазол-*N*-оксиды (69) могут быть получены из соединений типа (68) (схема 45), однако они нестабильны; незамещенный *N*-оксид не получен [4]. Восстановление *N*-оксидов (69) приводит к оксазолам.

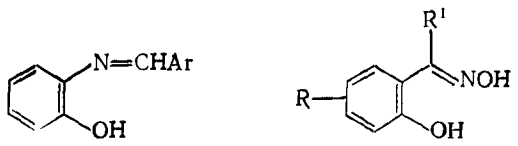


(68) (69) (45)

Бензоксазолы легко получаются из *о*-аминофенолов и производных карбоновых кислот (схема 46); для циклизации интермедиата часто необходимо нагревание. Выходы колеблются от средних до очень высоких. Фотохимическая или окислительная циклизация иминов (70) приводит к 2-арилбензоксазолам [30]. *о*-Нитроароилоксибензолы при восстановлении действием Sn — HCl превращаются в бензоксазолы [2]. Взаимодействие *о*-гидроксифенилкетоксимов (71) с PCl_5 или P_2O_5 дает бензоксазолы [3]. (Этим методом был осуществлен синтез перфторбензоксазолов [31].)



X = OH, OCOR, Cl, NH_2, NHPh (46)



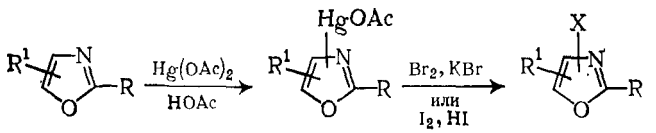
(70)

(71)

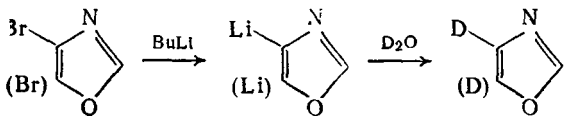
Новый метод синтеза, приводящий с высоким выходом к бензоксазолам, заключается во взаимодействии *о*-аминофенолов с нитрилами ряда аллена и ацетилена [32]. Для получения 2-оксо-, 2-тио- и 2-аминобензоксазолов используют термолиз *N*-(*о*-гидроксифенил)уретанов, реакцию *о*-аминофенола с CS_2 и окисление оксидом ртути(II) *N*-(*о*-гидроксифенил)тиомочевины. Эти и другие синтезы бензоксазолов описаны в обзорах [3, 5].

20.1.1.13. Металлирование

Оксазолы образуют с ацетатом ртути(II) ацетоксимеркурзамещенные (схема 47), которые могут быть использованы при получении галогенпроизводных [4]. *н*-Бутиллитий при взаимодействии с галогеноксазолами, например (72), дает литийзамещенные, обработка которых D_2O приводит к дейтеропроизводным (схема 48); дейтерирование негалогенированных оксазолов происходит главным образом в положении 2 [4].



(47)



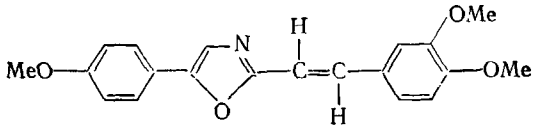
(72) (48)

20.1.1.14. Применение оксазолов; природные оксазолы

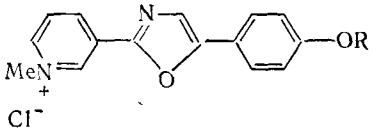
Оксазолы нашли применение [4] в фотографии, в качестве флуоресцентных отбеливателей (для хлопка и полиэфиров), высокотемпературных антиоксидантов (2,5-дифенилоксазол) и добавок к детергентам для сохранения блеска металлов (2-меркаптооксазол). Получены полимеры, а также сополимеры 2-винил- и 2-изопропенилоксазолов. Некоторые арилоксазолы применяют в качестве жидких сцинтилляторов. По пластическим свойствам они лучше, чем терфенилы.

«Зоксазоламин» (2-амино-5-хлорбензоксазол) является релаксантом и седативным средством [33]. Некоторые оксазолы испытаны как анальгетики, жаропонижающие, антибактериальные и антивирусные препараты, антибиотики. Известны также оксазолы, обладающие снотворным и антигипертенсивным действием [4].

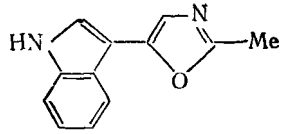
Среди природных соединений, в молекулу которых входит оксазольный цикл, известны алкалоиды, например (73), *N*-метилгалфордийхлорид (74) и пимпринин (75) из *Streptomices pimprina*.



(73)



(74)



(75)

20.1.2. ТИАЗОЛЫ И ИХ БЕНЗАННЕЛИРОВАННЫЕ АНАЛОГИ

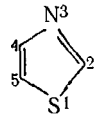
Тиазолам и бензотиазолам посвящен ряд исчерпывающих обзоров [3, 6, 7, 34—37]. В значительно меньшей степени рассмотрена химия селеназолов [38]. Тиазолы и селеназолы, подобно оксазолам, обладают ароматическими свойствами, являются слабыми основаниями и вступают в аналогичные реакции. В этом разделе рассмотрена химия тиазолов, а также некоторые примеры химического поведения селеназолов для иллюстрации подобия свойств соединений этих рядов.

20.1.2.1. Физические и спектральные свойства

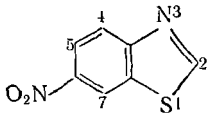
Характерные физические и спектральные свойства тиазолов приведены в книгах [6б, 34]. Опубликованы превосходные обзоры, в которых рассматриваются многие спектральные и физические свойства [39], а также подробно приводятся параметры ИК-спектров [40]. Отмечены также удобные для диагностирования закономерности масс-спектрометрической фрагментации [34б, 41]. Теоретические аспекты рассмотрены в обзоре [34].

20.1.2.2. Реакции электрофильного замещения

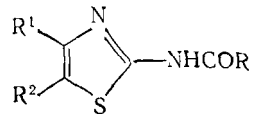
Для тиазолов электрофильное замещение протекает с трудом, если молекула не активирована подходящим образом (например, электронодонорным заместителем в положении 2, таким, как амино- или гидроксигруппа) [42]. Тиазол (**76**) сульфируется и нитруется в положение 5, в то время как при обработке бромом в хлороформе получается пербромид [6в]. В среде сильной кислоты в этой реакции может участвовать катион тиазолия [6в]. Осуществлены реакции тиазолов с тетрафторборатом нитрония [43], реакции алкилтиазолов с серной и азотной кислотами [44]. Нитрование бензотиазола приводит к 6-нитробензотиазолу (**77**). Арилтиазолы нитруются преимущественно в ароматическое ядро. Гетероцикл оказывает сильное дезактивирующее влияние, и для этих реакций отмечались отклонения от предсказаний теории [45]. В обзоре [34в] суммированы результаты теоретических расчетов реакций электрофильного замещения тиазолов. Селеназолы образуют 5-нитро-, 5-сульфо- и 5-галогенпроизводные. Реакции Гаттермана и Фриделя — Крафтса осуществить не удалось [5б]. *N*-Аминирование тиазола (**78**) с использованием *о*-мезилгидроксиламина, приводящее к соединению (**79**) [46], формально является примером электрофильной атаки. *N*-Алкилирование рассмотрено в разд. 20.1.2.4.



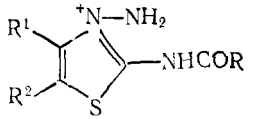
(76)



(77)



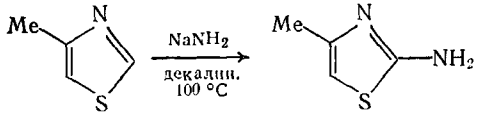
(78)



(79)

20.1.2.3. Реакции нуклеофильного замещения

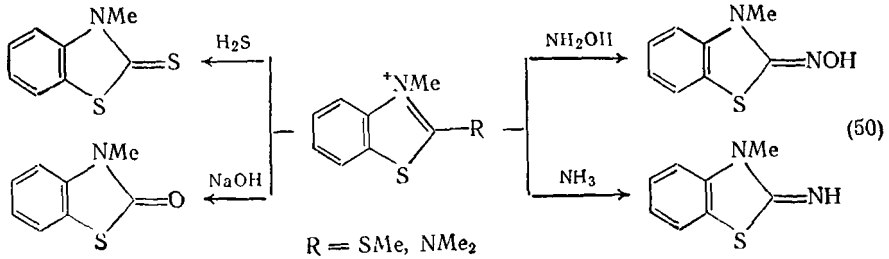
Примеры нуклеофильного замещения для тиазолов более многочисленны, чем для оксазолов. Описано [6г] нуклеофильное замещение в положении 2 с гидридным переносом (схема 49); галогены в положении 2 легко замещаются при действии гидроксидов, алкоксидов, гидросульфидов, сульфидов и разнообразных аминов [4, 6б]. Галогены в положении 2 тиазолов замещаются легче, чем хлор в хлорбензоле, а в положениях 4 и 5 они неактивны, если только их не активируют электроноакцепторные заместители соответственно в положениях 5 или 2 ядра тиазола. В интересном исследовании нуклеофильного замещения галогенов в положениях 4 и 5 отвергается возможность механизма отщепления — присоединения (через гетарин) [47].



(49)

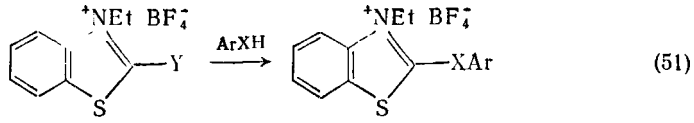
Замещением нитрогруппы в 2-нитротиазоле на фтор получен 2-фтортиазол, который трудно синтезировать иными путями [42]. 2-Метилсульфонилбензотиазол реагирует с алкоксидами, цианидами и карбанионами с образованием 2-замещенных [48].

Бензотиазолиевые соединения значительно более чувствительны к нуклеофильной атаке (см. схемы 50—52) [49, 50].

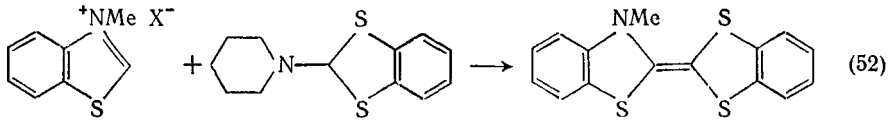


(50)

R = SMe, NMe_2



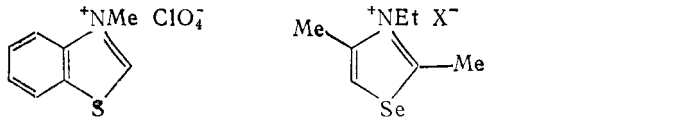
(51)



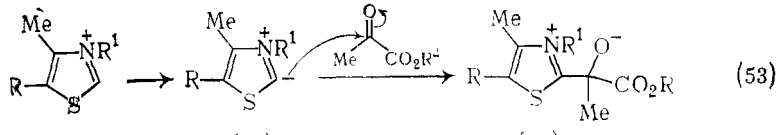
(52)

20.1.2.4. Кватернизация

Тиазолы, бензотиазолы и селеназолы могут кватернизоваться с образованием солей, например **(80)** и **(81)** [5б, 34а]. Одна из наиболее важных областей исследования химии азолиевых соединений связана с химией тиамина, поскольку этот кофермент является катализатором процессов в живом организме. Первой стадией действия кватернизованного тиазола **(82)** является образование илида **(83)**, который далее реагирует с пировиноградной кислотой, давая бетаин **(84)** (схема 53) [6, 11]. Подробные исследования показали особую роль в этой системе атома серы (по сравнению с имидазолиевыми аналогами). Важнейшие работы кратко суммированы в обзоре [51]. Для изучения роли атома серы было исследовано декарбоксилирование тиазолкарбоновых кислот, существующих в виде биполярных ионов с положительным зарядом на тиазолиевом и отрицательным зарядом на карбоксилатном фрагментах, а также их оксазольных и имидазольных аналогов [52].

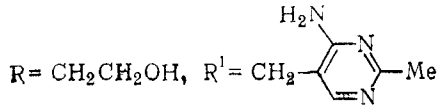


(80) (81)



(82) (83) (84)

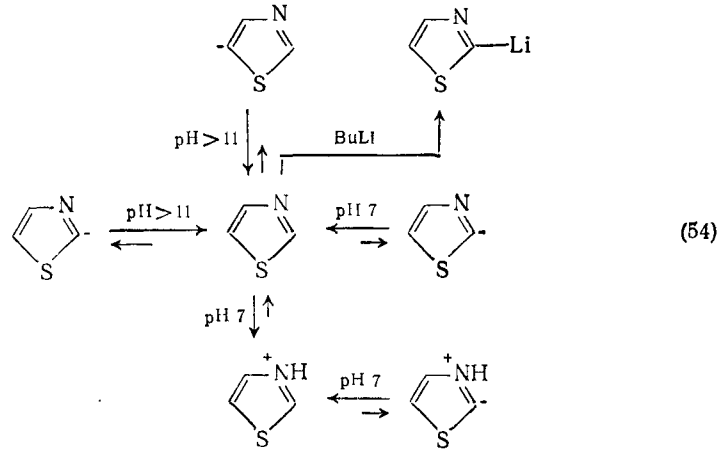
(53)



Тиазолиевые, бензотиазолиевые и селеназолиевые аналоги были предметом подробного теоретического исследования, включающего изучение спектров, определения потенциалов полярографического восстановления и параметров реакционной способности [53].

20.1.2.5. Протонный обмен

Оксазолы, тиазолы и селеназолы в нейтральном дейтерометаноле претерпевают H—D-обмен. В среде кислоты скорость этого обмена падает до нуля, следовательно, эта реакция не является электрофильным замещением, включающим первоначальное присоединение H^+. В сильнощелочной среде у этих азолов обмен происходит путем прямого отрыва H^+ из положений 2 и 5 (схема 54) [6г]. Показано [51, 54], что при использовании D_2O или алкоксидов в дейтероспиртах депротонирование положений 2 и 5 происходит с близкими скоростями. Даже в жестких условиях атом водорода в положении 4 не обменивается. Механизмы обмена с участием анионов и илидов, имеющих отрицательный заряд в положении 2, были изучены при разных значениях pH. Исследован тритиевый обмен в положении 2 тиамина [54]. В работе [55] впервые в химии гетероциклов использованы методы фазового переноса для активации H—D-обмена. Например, 5-этилтиазол был подвергнут изотопному обмену с использованием тетрабутиламмонийбромида. Изучен катализируемый основанием H—D-обмен у 2-, 5- и 6-замещенных бензотиазолов и получена информация о характере передачи эффектов заместителей через атомы азота и серы тиазольного фрагмента молекулы [56]. Метоксид-ион обратимо отщепляет протон из положения 2 6-нитробензотиазола, тогда как в диметилсульфоксиде происходит нуклеофильное присоединение по C-2 с образованием аддукта, подобного аддукту Майзенхаймера, который может далее раскрывать цикл.

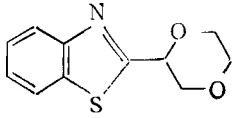


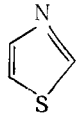
(54)

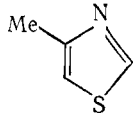
20.1.2.6. Радикальные реакции

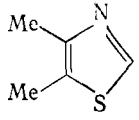
В обзоре [39] рассмотрено присоединение к тиазолам арильных радикалов и подробно проанализировано соотношение образующихся продуктов. Присоединение к тиазолам и бензотиазолам

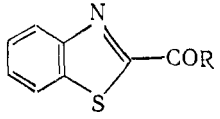
алкильных радикалов представляет интерес из-за нуклеофильного характера многих алкильных радикалов и связанной с этим возможности сопоставления с электрофильными реакциями [49]. Например, бензотиазол реагирует с 1,4-диоксанильными радикалами, причем с выходом 40 % образуется соединение (**85**) [49, 57]. В соответствии с теоретическими предсказаниями активность присоединения фенильных радикалов (получаемых при термолизе бензоилпероксида) в разные положения 2-замещенных бензотиазолов возрастает в ряду: C-4 > C-7 > C-5 > C-6. При взаимодействии с циклогексильными радикалами соединений (**86**), (**87**), (**88**) соотношения продуктов 2- и 5-замещения составляют соответственно 90 : 10, 95 : 5 и 100 : 0 [58, 59]. Подобным реакциям посвящен обзор [5]. Ацильные радикалы также взаимодействуют с этими гетероциклами с селективным образованием производных (**89**) [49]. Этот эффективный процесс улавливания радикалов потенциально пригоден для обнаружения ацильных радикалов. Описан ряд реакций гомолитического *ипсо*-замещения таких 2-заместителей, как ацилы, галогены и другие уходящие группы, адамантильными и ацильными радикалами [49]. Например, свободнорадикальное бромирование 4-бромметил-2-фенилтиазола приводит к 5-бромпроизводному [42]. Гомолитическое амидирование бензотиазолов дает с удовлетворительными выходами 2-формамидо- и 2-аминопроизводные [50].


(**85**)


(**86**)


(**87**)

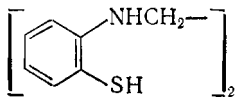

(**88**)


(**89**)

2-Тиазолильные радикалы были получены при диазотировании 2-аминотиазолов в апротонной среде, а также из (тиазолил-2)гидразонов и ди[(тиазолил-2)карбонил]пероксидов; эти радикалы взаимодействуют с ароматическими субстратами [34]. Последним из указанных методов могут быть получены все три тиазолильных радикала (т. е. по C-2, C-4 и C-5), причем показано, что C-5-радикал обладает относительно низкой реакционной способностью.

20.1.2.7. Восстановление и окисление

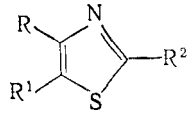
Тиазол достаточно устойчив, однако подвергается десульфуризации при действии активного никеля Ренея [6г]. Устойчив и бензотиазол, но алюмогидрид лития восстанавливает его до *о*-меркаптометиланилина, а восстановление 2,2′-бис(бензотиазола) приводит к соединению (**90**) [60]. Бензотиазолиевые соли были восстановлены полярографически до бензотиазолидинов [61].

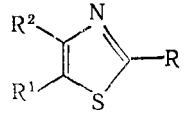

(**90**)

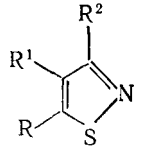
При окислении тиазолов образуются *N*-оксиды (см. разд. 20.1.2.14). При окислении 2-(пиридил-2)бензотиазола некоторыми пероксикислотами происходит раскрытие пиридинового кольца, однако при действии трифторперуксусной кислоты окисление идет по атому азота тиазольного кольца [50]. Некоторые 2-гидроксиселеназолы претерпевают окислительную димеризацию по положению 5 с образованием красителей хиноидного типа [62]. При взаимодействии 6-гидроксибензотиазола с вторичными аминами и кислородом, катализируемом Cu^{II}, происходят необычные окислительные процессы, приводящие к 4-амино-6,7-диоксопродуктам [49].

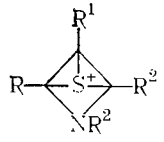
20.1.2.8. Фотохимические реакции

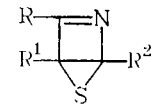
Как и в случае оксазолов, доминирующими фотохимическими процессами [14] являются изомеризация и взаимные превращения тиазолов и изотиазолов [63]. Рассмотрено несколько возможных механизмов превращений соединений типа (**91**) в соединения (**92**) и (**93**) [64], включающих бирадикальные интермедиаты, а также валентные изомеры типа (**94**) и (**95**).


(**91**)


(**92**)


(**93**)

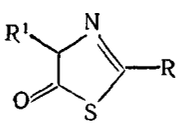

(**94**)

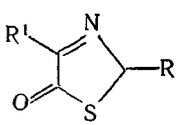

(**95**)

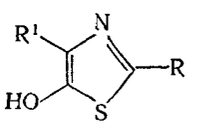
20.1.2.9. Реакции с участием заместителей

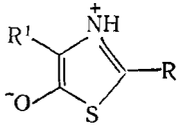
Давно известно, что 2-гидрокситиазолы и 2-гидроксибензотиазолы существуют в таутомерной кетоформе. Исследование 2,4-дизамещенных 5-гидрокситиазолов показало, что из четырех возможных форм (**96**)—(**99**) при R = Ph и R^1 = *изо*-Pr в хлороформе до-

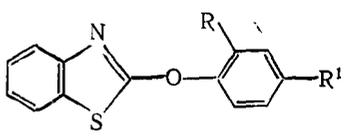
минирующей является структура (**96**). В более полярных растворителях в большей или меньшей степени имеет место енолизация [65]. Дополнительные исследования показали, что 2-алкоксианалоги существуют в формах (**96**) и (**97**) [66]. 2-Алкил- и 2-арилтиазолоны-5 легко енолизируются и ацилируются по атому кислорода, в то время как 2-алкокситиазолоны-5 енолизируются с трудом и для *O*-ацилирования их требуется применение сильных оснований. 2-Гидроксибензотиазол (бензотиазолон-2) алкилируется по атому азота, например, алкилгалогенидами в присутствии этоксида натрия. 2-Арилоксибензотиазолы (**100**) и (**101**) претерпевают перегруппировки Смайлса и Фриса, образуя соответственно продукты (**102**) и (**103**) [67].

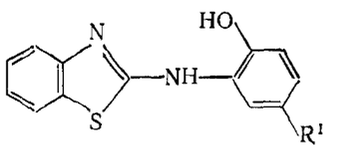

(**96**)

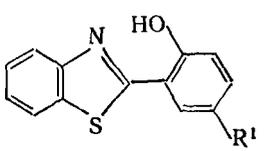

(**97**)


(**98**)

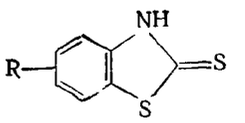

(**99**)

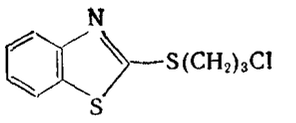

(**100**) $R = NH_2$, $R^1 = H$
(**101**) $R = H$

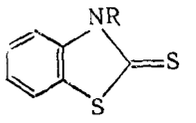

(**102**) $R^1 = H$

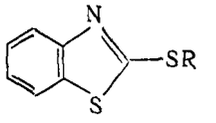

(**103**)

2-Меркаптотиазолы исследованы очень подробно [34]; изучена их реакция с диазометаном с образованием 2-метилтиотиазолов. Для ряда соединений типа (**104**) определены соотношения *N*- и *S*-метилзамещенных, получающихся при реакции с диазометаном. В амбидентном анионе 2-меркаптобензотиазола аминометилирование, как и присоединение по Михаэлю метилвинилкетона, происходит по атому азота [63]. Однако натриевая соль 2-меркаптобензотиазола образует с 1-бром-3-хлорпропаном сульфид (**105**) [68]. 2-Меркаптобензотиазол применяют для обнаружения нестойких сульфеновых кислот, промежуточно образующихся при превращениях пенициллинов [69]. 2-Бензотиазолилтионкарбонаты при пиролизе дают с хорошими выходами продукты (**106**) и (**107**) в результате процессов типа S_Ni' и S_Ni [68].


(**104**)

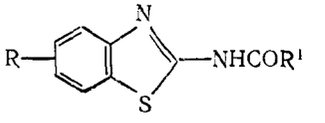

(**105**)

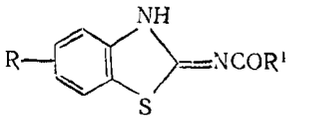

(**106**)

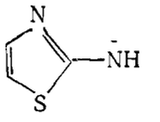

(**107**)

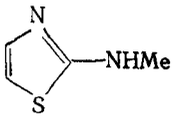
Для 2-аминотиазолов возможны амино- и иминоформы [6в, 18]. Аминобензотиазолы, как и 2-гидразинобензотиазол, существуют главным образом в 2-аминоформе [49]. Были выделены две таутомерные формы (**108**) и (**109**) 2-ациламинобензотиазолов, которые далее подвергались взаимному превращению в тщательно контролируемых условиях; были разделены также геометрические изомеры соответствующих амидинов [49].

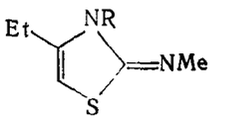
Во многих случаях алкилирование 2-аминотиазолов происходит по атому азота кольца, за исключением тех случаев, когда образуется промежуточный *N*-анион (**110**), дающий, например, соединение (**111**) [6б]. Алкилирование 2-амино-4-этилтиазола вторичными спиртами в присутствии кислот дает продукты (**112**) [70, 71]. В этих условиях при использовании *трет*-бутилового спирта в результате электрофильной атаки образуется 2-амино-5-*трет*-бутил-4-этилтиазол. Ацилирование 2-аминотиазола приводит к 2-ацетамидопроизводному, хотя в некоторых ацилирующих системах могут образоваться как *N*-ациламинотиазолы, так и *N*-ацилиминотиазолины [71]. При алкилировании по аминогруппе образуются продукты, приведенные на схемах (55) и (56) [50, 63, 70]. 2-Аминотиазолы и 2-аминобензотиазолы образуют шиффовы основания, которые могут быть восстановлены до 2-алкиламинопроизводных [50, 63, 70]. Интересная модификация метода получения шиффовых оснований показана на схеме (57) [50].

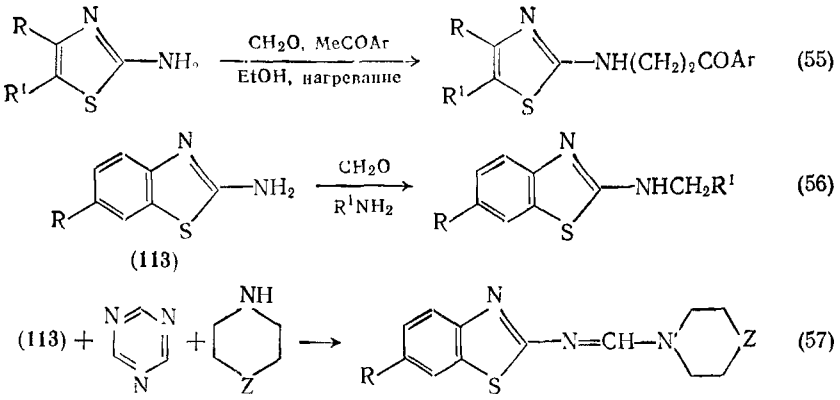

(**108**)


(**109**)


(**110**)


(**111**)


(**112**)



(55)

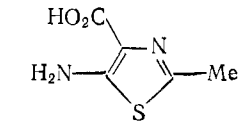
(56)

(113)

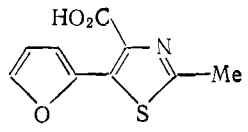
(57)

При диазотировании с последующим превращением диазосоединений по реакции Зандмейера получены [42, 54] 2-галоген- (включая фтор), 2-нитро- и 2-тиоцианатотиазолы; получены также продукты азосочетания, применяющиеся при крашении полиэфирных волокон. При диазотировании соединения (**114**) в фуране, в отличие от диазотирования антраниловой кислоты, получен фурилзамещенный продукт (**115**), причем возможное промежуточное образование 4,5-дегидро-2-метилтиазола исключалось.

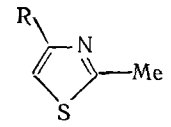
Большое значение имеют реакции алкильных заместителей тиазолов. Метильная группа в положении 2 активна в процессах конденсации, в частности при кватернизации тиазола. Метильные группы в положениях 4 и 5 относительно инертны. Например, из 2-метил-4-нитротиазола (**116**) получается продукт (**117**), а 2,4-диметилтиазол (**118**) при реакции с безводным хлоридом цинка и бензальдегидом образует продукт (**119**) [42]. Подобным же образом под действием амида лития в конденсации с кетонами участвует только метильная группа в положении 2 (но не 4) [54]. 2-Метилбензотиазол, как и соответствующий бензоселеназол, в условиях реакции Вильсмайера дает продукт бисформилирования (**120**) [72]. Кватернизация облегчает эти реакции конденсации, приводя к продуктам типа (**121**) [42].



(**114**)

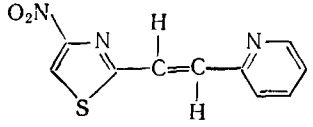


(**115**)

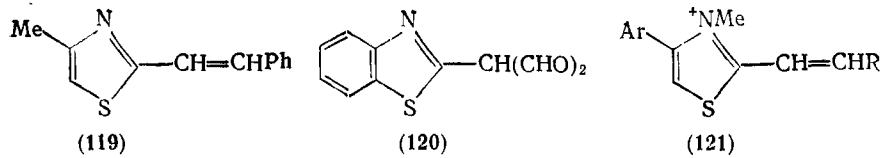


(**116**) R = NO_2

(**118**) R = Me

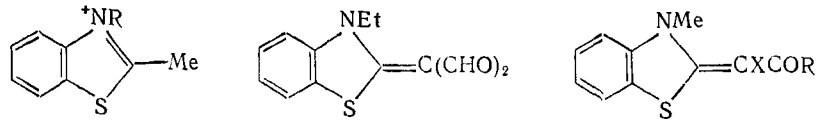


(**117**)



(**119**) (**120**) (**121**)

Взаимодействие с диметилформамидом катиона (**122**) или его селенового аналога приводит к продукту (**123**) или соответственно к его селеновому аналогу [72], а при взаимодействии катиона (**124**) с хлорангидридами образуются соединения (**125**) и (**126**) [49].



(**122**) R = Et

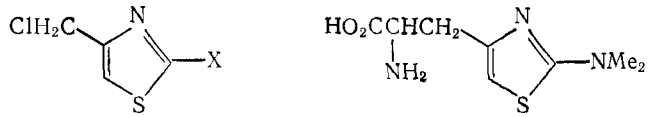
(**124**) R = Me

(**123**)

(**125**) X = H

(**126**) X = COR

Замещение галогена в α-положении боковой цепи тиазола иллюстрирует превращение хлорзамещенного (**127**) в замещенный аланин (**128**) при обработке натриевым производным диэтилового эфира ацетамидомалоновой кислоты [42]. При реакции Соммле (гексаметилентетрамин) соединение (**129**) дает 2-арил-4-формилтиазол [51].

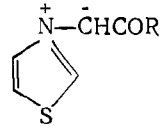


(**127**) X = NMe_2

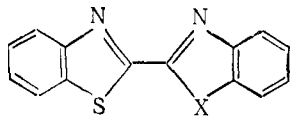
(**129**) X = Ar

(**128**)

Из других реакций алкильных заместителей отметим образование и использование тиазолиевых *N*-илидов (**130**) [73] и катализируемую серой конденсацию 2-метилбензотиазола с *о*-аминофенолом или фенилендиамином с образованием продуктов (**131**) и (**132**) [51]. 2-Метилбензотиазол реагирует с амидом натрия и алкилнитратом в жидком аммиаке с образованием 2-(нитрометил)бензотиазола [74].



(**130**)



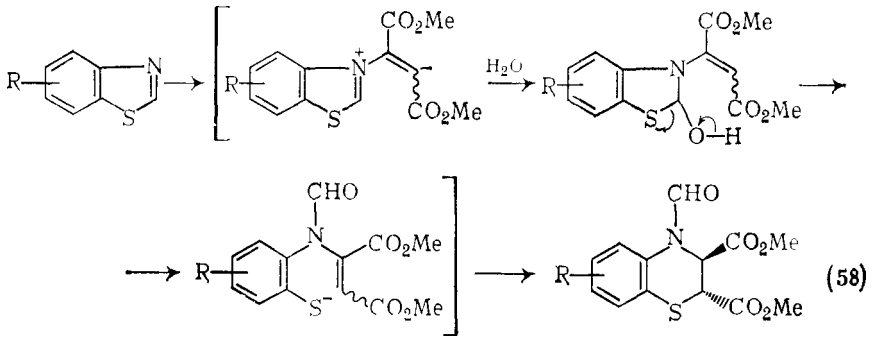
(**131**) X = O

(**132**) X = NH

С первичными аминами бензотиазолкарбальдегид-2 легко образует основания Шиффа, которые, в частности, применяются для проведения переаминирования [75].

20.1.2.10. Реакции циклоприсоединения

Бензотиазолы реагируют в водном метаноле с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (схема 58) [76]. Как и в случае бензоксазола дифенилкетен дает с бензотиазолом трициклический продукт, возникающий в результате [2 + 2 + 2]-циклоприсоединения [21].



(58)

20.1.2.11. Реакции раскрытия цикла; перегруппировки

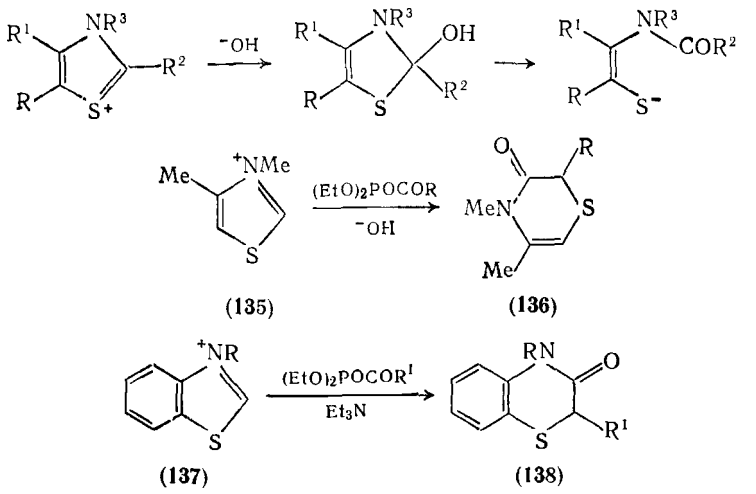
Работы последних лет посвящены главным образом тиазолиевым соединениям, однако описана также катализируемая основаниями перегруппировка 2,5-диаминотиазолов (**133**) в имидазолы (**134**) [42], процессы фотоокислительного расщепления, происходящие при [2 + 4]-циклоприсоединении в полярном растворителе, и [2 + 2]-реакция в неполярных растворителях [51].



(133) (134)

Расщеплению тиазолиевого кольца, катализируемому основаниями, предшествует, вероятно, нуклеофильная атака по положению 2 (схема 59) [51]. При использовании безводной щелочи отщепление протона от алкильной группы при четвертичном атоме азота может приводить к образованию илида и димеризации [51]. Тиазолиевая соль (**135**) может подвергаться расширению цикла с образованием тиазина (**136**) (схема 60) [51]. Аналогично реагируют

тиамин, а также соли бензотиазолия; так, соль (**137**) может быть превращена в соединение (**138**) (схема 61).



(59)

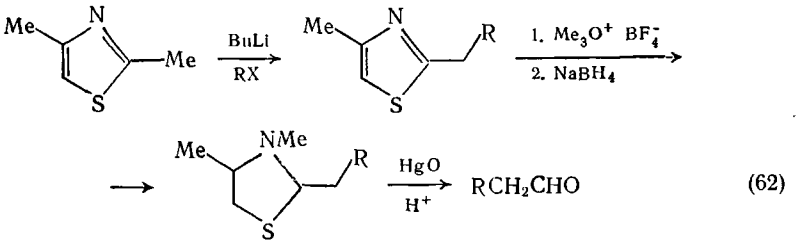
(60)

(61)

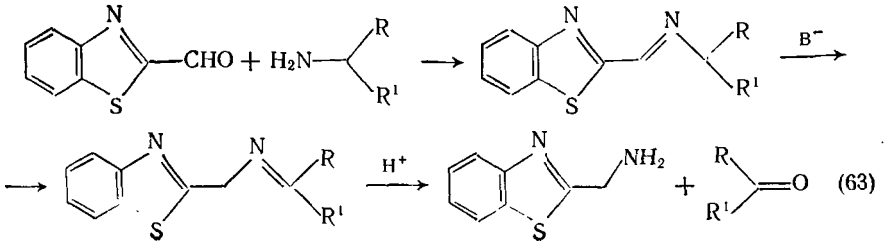
(135) (136) (137) (138)

20.1.2.12. Использование в качестве синтонов

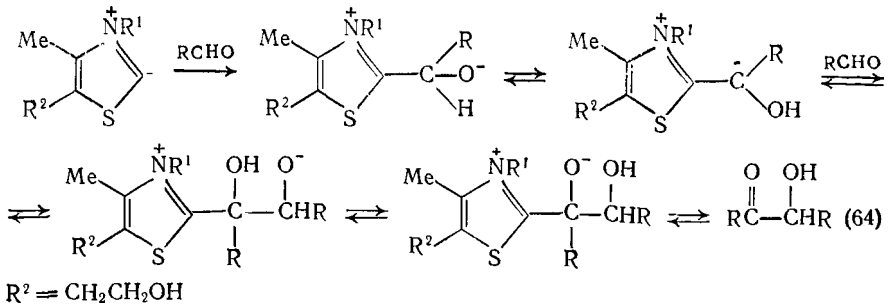
2-Метилтиазолы применяют как синтоны для получения альдегидов (схема 62). Таким путем удобно получать, например, 3-фенилпропаналь и многие другие альдегиды [77]. Аналогично могут быть использованы бензотиазолы, с помощью которых можно с высокими выходами превращать амины в альдегиды и кетоны (схема 63). Тиазолиевые соли могут быть использованы для получения ацилоинов и бензоинов (схема 64) [78].



(62)



(63)

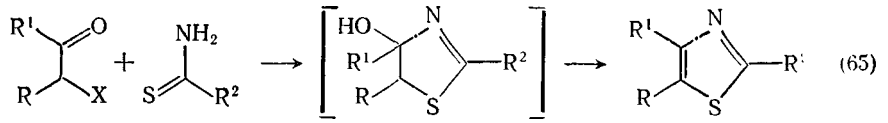


$R^2 = CH_2CH_2OH$

20.1.2.13. Методы получения

Многочисленные синтезы тиазолов и бензотиазолов могут быть классифицированы на основе характера скелета компонентов, используемых для образования циклической системы [34]. Этот подход использован и в данном разделе (приведены только наиболее характерные примеры).

Примером синтезов, использующих фрагменты C—C и S—C—N, является давно известный и исключительно гибкий синтез Ганча. В общем случае (схема 65) в реакцию вводят α-галогенкетон и подходящий тиоамид [3]. Некоторые тиазолы, синтезированные этим методом, приведены в табл. 20.1.1 [79].



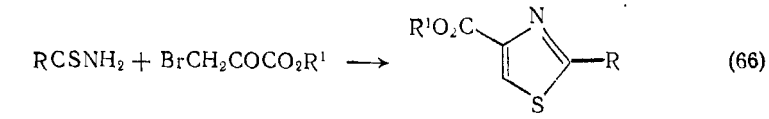
(65)

При использовании тиоформамида образуются тиазолы со свободным положением 2, при этом если в качестве второго компонента применяют хлорацетальдегид, образуется незамещенный тиазол. Из α-галогенпроизводных высших альдегидов получаются тиазолы

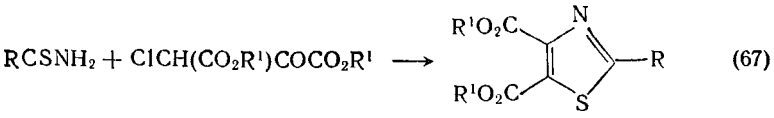
Таблица 20.1.1. Синтезы тиазолов по Ганчу

Тиоамид	Галогенпроизводное	Заместители в молекуле тиазола в положениях		
		2	4	5
$HCSNH_2$	XCH_2CHO (и производные)	H	H	H
$HCSNH_2$	$RCOCH_2X$	H	R	H
$HCSNH_2$	$RCHXCHO$	H	H	R
$HCSNH_2$	$RCOCHXR^1$	H	R	R^1
$RCSNH_2$	XCH_2CHO (и производные)	R	H	H
$RCSNH_2$	$R^1CHXCHO$	R	H	R^1
$RCSNH_2$	R^1COCH_2X	R	R^1	H
$RCSNH_2$	$R^1COCHXR^2$	R	R^1	R^2

со свободным положением 5. Взаимодействие тиоформамида, например, с хлорацетоном приводит к 4-метилтиазолу. В некоторых случаях установлено промежуточное образование 4-гидрокситиазолинов (см. схему 65) [71]. Некоторые другие примеры использования этого метода представлены на схемах (66) и (67) [42].

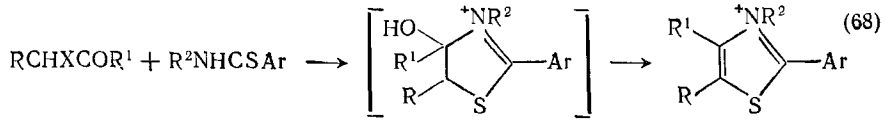


(66)



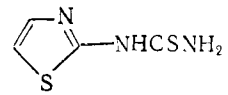
(67)

Описан удобный вариант этого синтеза: амиды обрабатывают P_4S_{10} и вводят *in situ* в конденсацию с α-галогенкарбонильными соединениями [51]. Конденсацией вторичных тиоамидов с α-галогенкетонами могут быть получены тиазолиевые соединения (схема 68) [42].

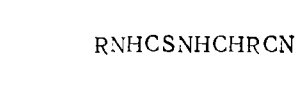


(68)

Аналогично реагируют тиомочевины, образуя 2-аминотиазолы [79, 80]. Дитиобнуреты дают продукты типа (**139**) [81]. Различные аминозамещенные тиазолы могут быть получены с помощью модифицированного синтеза Ганча, использующего α-диазокетоны [42]. 2,4-Диаминотиазолы синтезированы при взаимодействии α-фенилсульфонилацетонитрилов с тиомочевиной [80]. 2,5-Диаминотиазолы получены из тиомочевин (**140**) [80] 2-Алкокситиазолы получают из тиоуретанов [79], а 2-меркаптотиазолы лучше всего получать взаимодействием дитиокарбамата аммония с α-галогенкарбонильными соединениями [79].



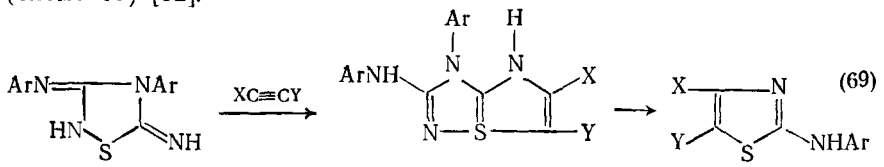
(**139**)



(**140**) R = Alk

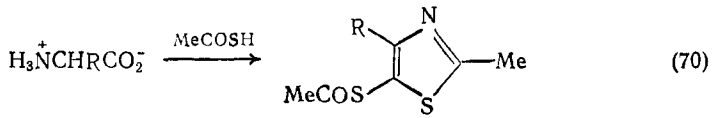
С помощью синтеза Ганча из селеномочевин могут быть получены разнообразные селеназолы, хотя могут возникнуть трудности, связанные с нестабильностью селеноамидов и некоторых получаемых из них продуктов [18]. Однако селеноамиды могут быть генерированы *in situ* реакцией нитрилов с гидроселенид-анионом и затем введены во взаимодействие с α-галогенкарбонильными соединениями [18].

Среди других синтезов рассматриваемого типа, суммированных в обзоре [34], следует отметить реакцию тиоцианоамида (NH_2SCN) с рядом кетонов, имеющих α-метиленовую группу, которая приводит к 2-аминотиазолам; взаимодействие α-ацилфосфоранов с дитиоцианом, дающее 2-аминотиазолы или 2-меркаптотиазолы, а также 1,3-циклоприсоединение ацетиленов к «основаниям Гектора» (схема 69) [82].

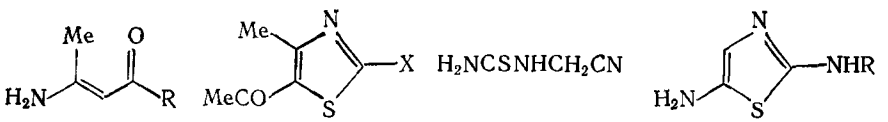


(69)

Примерами синтезов, в которых для образования цикла используют фрагменты C—C—N и C—S, служат конденсация тиоуксусной кислоты с α-аминокислотами (схема 70) [42] и реакция енаминов (**141**) с тиоуксусной кислотой, приводящая в зависимости от условий к 2-гидрокситиазолам (**142**) или 2-аминотиазолам (**143**) [42]. Взаимодействие аминоацетонитрила с алкилизотиоцианатами проходит через образование интермедиатов (**144**) и приводит к 2,5-диаминотиазолам (**145**) [71].



(70)



(**141**) (**142**) X = OH (**144**) (**145**)

(**143**) X = NH_2

Примером синтезов, основанных на циклизации соединений, включающих фрагмент C—C—N—C—S, является хорошо известное [66] получение тиазолов из α-тиоациламинокетонов. Этот синтез напоминает получение тиофенов из 1,4-дикарбонильных соединений. Таким путем, например, из соединений (**146**) и (**147**) были получены с хорошим выходом тиазолы (**148**) и (**149**) [79]. К тому же типу превращений можно отнести и синтез замещенных 2-аминотиазолов (**150**) (схема 71) [83].



(**146**) $R^1 = R^2 = H$ (**148**) R = Ph, $R^1 = R^2 = H$

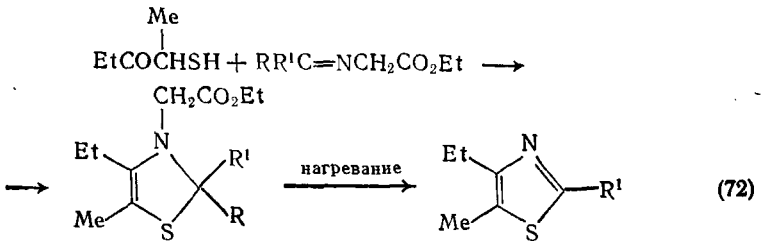
(**147**) $R^1 = R^2 = Me$ (**149**) R = Ph, $R^1 = R^2 = Me$



(71)

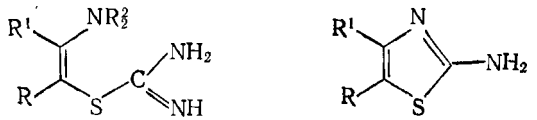
(**150**)

Путь синтеза тиазолов, основанный на взаимодействии соединений, которые содержат фрагменты C—C—S и N—C, представлен схемой (72) [42].



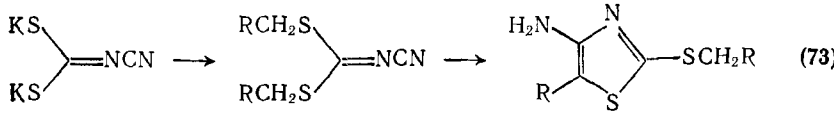
(72)

Для синтеза тиазолов используют также взаимодействие соединений, включающих фрагменты N—C—C—S, с источниками одноуглеродного фрагмента. При этом в результате реакции енаминов с серой и затем с цианамидом образуются промежуточные соединения типа (**151**), которые далее подвергаются некаталитической циклизации в тиазолы (**152**) [51].



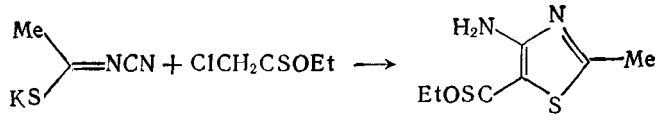
(**151**) (**152**)

Для образования тиазольного цикла реакцией соединения, включающего группировку C—N—C—S, с источником одноуглеродного фрагмента могут быть использованы конденсации легкодоступных солей (**153**) с алкилгалогенидами и последующая катализируемая основанием циклизация продуктов (**154**) в тиазолы типа (**155**) (схема 73) [71]. Аналогично, соль (**156**) конденсируется с бифункциональным тиоацилирующим реагентом (**157**) (который может найти широкое применение в синтезе гетероциклов), образуя тиазол (схема 74) [51]. Осуществлен также синтез 2-арил-5-ароилтиазолов (схема 75) [84].



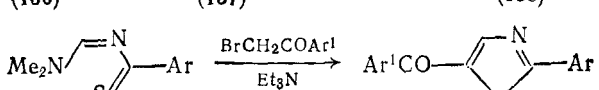
(73)

(**153**) (**154**) (**155**)



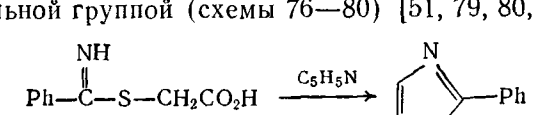
(74)

(156) (157) (158)

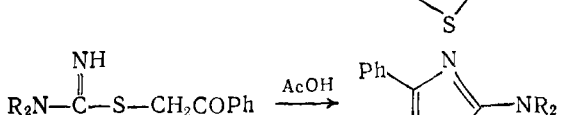


(75)

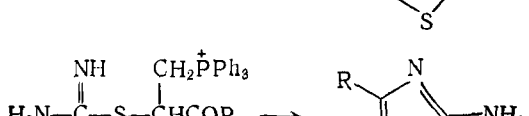
Циклизация соединений, содержащих фрагмент N—C—S—C—C, обычно протекает путем нуклеофильной конденсации иминогруппы с γ-карбонильной группой (схемы 76—80) [51, 79, 80, 85].



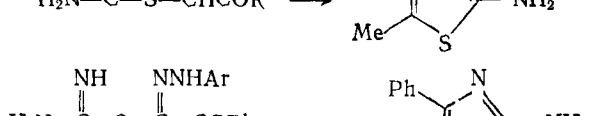
(76)



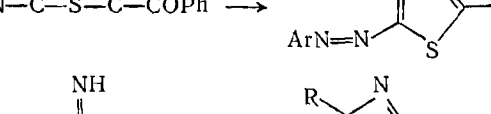
(77)



(78)

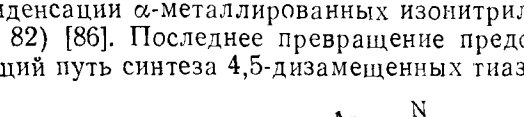


(79)

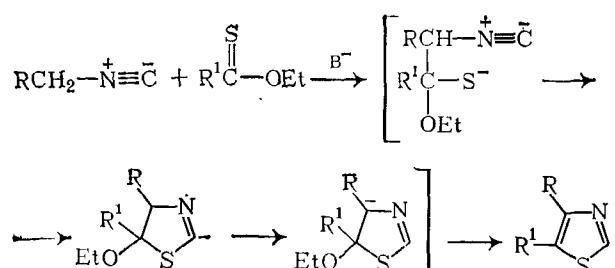


(80)

Пути синтеза тиазолов, которые основаны на взаимодействии соединений, содержащих фрагменты C—N—C и C—S, заключаются в циклоприсоединении нитрил-илидов (образующихся в процессе реакции) и тионовых соединений [27, 71] (схема 81), а также конденсации α-металлированных изонитрилов с тионоэфирами (схема 82) [86]. Последнее превращение представляет собой удобный общий путь синтеза 4,5-дизамещенных тиазолов.

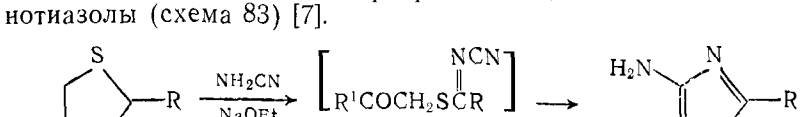


(81)



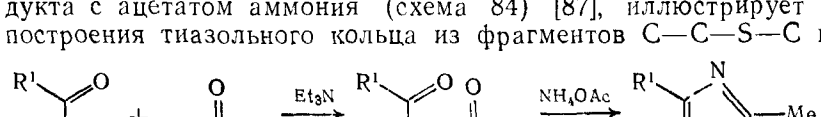
(82)

Примером циклизации соединений, содержащих фрагмент C—S—C—N—C, является превращение 1,3-оксатиоланов в 4-аминотиазолы (схема 83) [7].



(83)

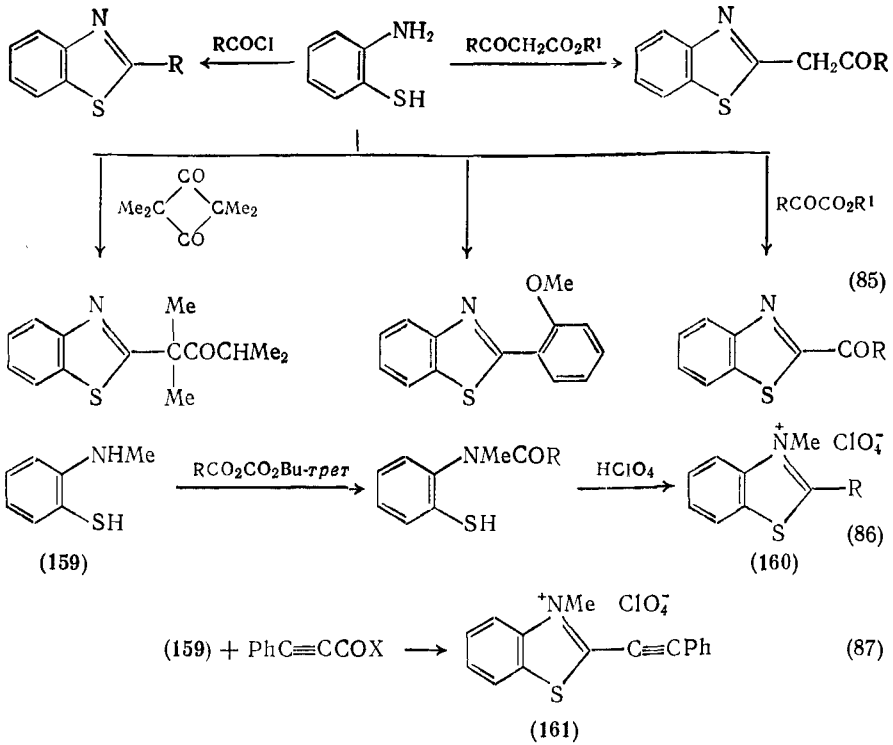
Синтез тиазолов, заключающийся во взаимодействии тиоуксусной кислоты с α-галогенкетоном и последующей конденсации продукта с ацетатом аммония (схема 84) [87], иллюстрирует путь построения тиазольного кольца из фрагментов C—C—S—C и N.



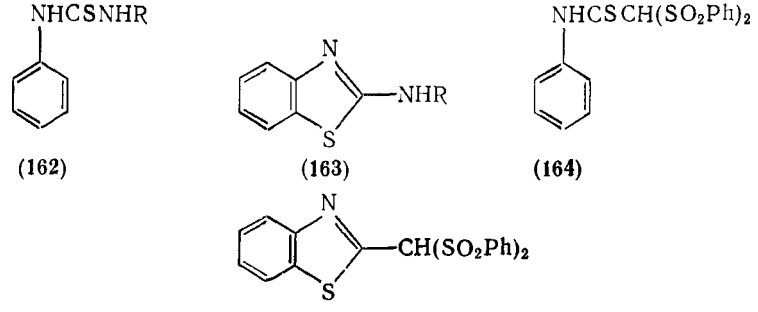
(84)

Методы получения бензотиазолов также могут быть классифицированы в зависимости от того, какие связи образуются в процессе синтеза [34], причем могут быть выделены несколько типов. В первой группе синтезов, в которых конденсации подвергаются соединения, содержащие фрагменты S—C_6H_4—N и C, наиболее известно использование *о*-аминотиофенолов (схема 85) [6в, 49, 50, 61]. Развитием этого синтеза [49, 50] является превращение о-(метиламино)тиофенола (**159**) в бензотиазолиевые соли (**160**) и (**161**) (схемы 86, 87). В одном из вариантов рассматриваемого пути проводится бекмановская перегруппировка оксима *о*-меркаптоацетофенона под действием полифосфорной кислоты и последующая циклизация образующегося продукта в 2-метилбензотиазол (при этом образуется также 3-метил-1,2-бензизотиазол) [88].

Часто используются предшественники, содержащие фрагмент C_6H_5—N—C—S. В хорошо известном синтезе Якобсона — Хугерсхоффа *N*-арилтиомочевины (**162**) циклизуются с образованием 2-аминобензотиазолов (**163**) под действием разнообразных реагентов, включая галогены, сульфурилхлорид, монохлорид серы, трикалийгексацианоферрат и др. [80]. Аналогично, тиоамид (**164**) превращается в бензотиазол (**165**) [31]. К этому же типу синтезов

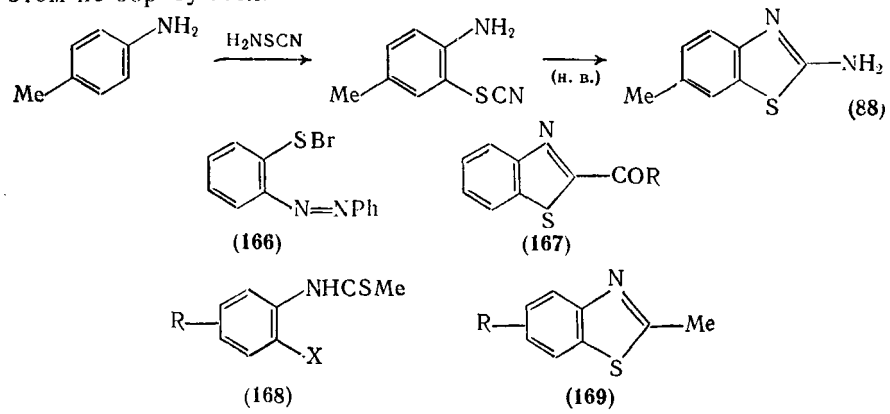


относятся превращения бензальдегида, тиобензанилида и бензилбензоата в системе сера — гексаметилтриамидофосфат — анилин, которые с хорошим выходом приводят к 2-фенилбензотиазолу [89].

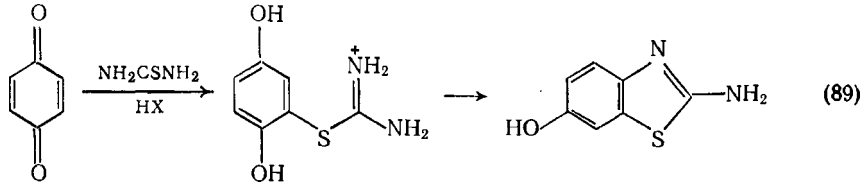


В синтезах бензотиазолов, основанных на циклизации фрагмента N—C_6H_4—S—C, для введения тиоцианатной группы в ароматическое ядро применяют дитиоциан и тиоцианамид (схема 88) [50]. Другим примером этого типа является реакция соединения (**166**) с метилкетонами, приводящая к 2-ацилбензотиазолам (**167**) [50]. Наибольшую ценность, по-видимому, представляет разработанный

общий метод синтеза замещенных бензотиазолов (**169**), основанный на реакции *о*-галогентиобензанилида (**168**) с таким основанием, как метоксид-ион в амидном растворителе [90]. Механизм этого превращения включает промежуточное образование тиоимидата с последующим нуклеофильным замещением галогена; арины при этом не образуются.



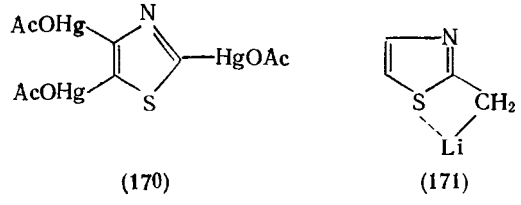
Подход, использующий фрагмент C_6H_5—S—C—N, иллюстрирует схема (89); он представляет собой общий путь получения 6-гидроксибензотиазолов с прекрасными выходами [91].



Многие удобные методы синтеза бензотиазолов рассмотрены в обзорах [49, 50, 61].

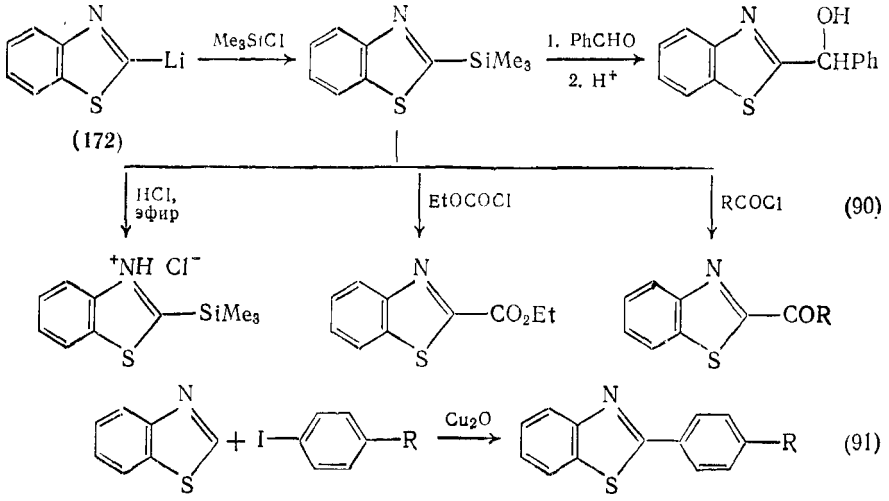
20.1.2.14. Металлирование

Электрофильное меркурирование тиазола действием ацетата ртути(II) приводит к производному (**170**), которое может быть легко превращено в 2,4,5-триодтиазол [6в]. 2,4-Диметилтиазол дает 5-ацетоксимеркурзамещенное, а 4,5-диметил-2-фенилтиазол меркурируется в фенильное ядро [51].



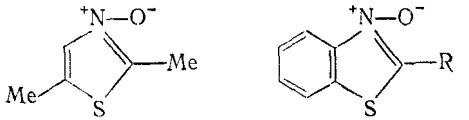
4,5-Дизамещенные тиазолы при взаимодействии, например, с фениллитием образуют 2-литийзамещенные [6б]. При действии бутиллития 2- и 5-галогентиазолы превращаются (последний труднее) в 2- и 5-литийзамещенные, которые могут реагировать, например, с диоксидом углерода, альдегидами или кетонами, что позволяет удобным путем синтезировать замещенные тиазолы [6в, 42]. 2-Метилтиазолы превращаются в литийзамещенные типа (**171**), которые устойчивы при низкой температуре, но при более высоких температурах перегруппировываются и димеризуются [71].

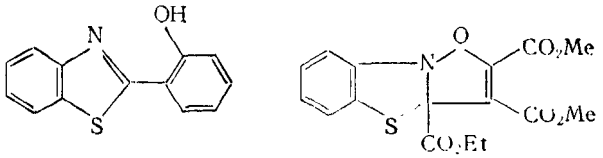
Бензотиазолы также могут металлироваться, давая соединение типа (**172**), которое может подвергаться силилированию; образующееся при этом соединение вступает в различные реакции (схема 90) [49, 50]. Бензотиазол реагирует с арилиодидами (схема 91); реакция протекает через медьорганическое производное [92].



20.1.2.15. *N*-Оксиды

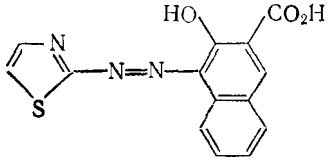
2,5-Диметилтиазол при действии пероксикислот может быть окислен до *N*-оксида (**173**) [4]. Аналогично, при окислении бензотиазолов пероксикислотами образуются, хотя и с низким выходом, бензотиазол-*N*-оксиды. Так, 2-метилбензотиазолы дают *N*-оксиды, но 2-меркапто-, 2-алкилтио-, 2-алкокси- и 2-алкоксикарбонилзамещенные бензотиазолы не окисляются [61]. *N*-Оксид (**174**) путем ряда реакций может быть превращен в 2-этоксикарбонил-*N*-оксид, гидролиз и декарбоксилирование которого приводят к незамещенному *N*-оксиду (**175**), недоступному прямым окислением [49]. Рассматриваемые *N*-оксиды вступают в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с дегидробензолом, диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты, фенилизоцианатом и тетрацианэтиленом [49, 50]. Например, *N*-оксид (**175**) при взаимодействии с дегидробензолом превращается в соединение (**176**), а 2-этоксикарбонилзамещенный *N*-оксид с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты дает продукт (**177**). *N*-Оксиды могут быть восстановлены до бензотиазолов действием триалкилфосфитов. Интересный синтез бензотиазол-*N*-оксидов заключается во взаимодействии *о*-нитрохлорбензолов с эфирами α-меркаптоуксусной кислоты и триэтиламином [50].





20.1.2.16. Комплексы с металлами

Тиазолы и бензотиазолы образуют комплексы с переходными и другими металлами [49, 50, 61]. 4-[Тиазолил-2-азо]-3-гидроксинафталинкарбоновая-2 кислота (ТАГН) (**178**) в щелочной среде гладко образует розово-фиолетовые хелаты с металлами.



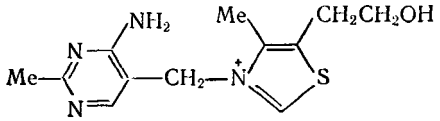
20.1.2.17. Применение тиазолов и бензотиазолов

Многие тиазолы и бензотиазолы обладают потенциальной фармакологической активностью; обнаружены соединения с антимикробной активностью, например сульфатиазол и родственные соединения [34], диуретики [33], антигистаминные препараты [33], антгельминтики [33], митодепрессанты [51], митостатики [51], антипаразитарные [42], жаропонижающие [42] и противовирусные препараты [51].

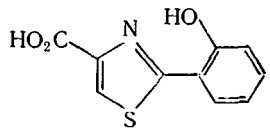
Тиазолы и бензотиазолы используют в качестве ускорителей вулканизации и антиоксидантов [51], фотохромных соединений [42, 50], красителей [42, 49, 50], в производстве полимеров [42, 50, 51].

20.1.2.18. Природные тиазолы

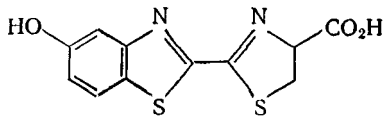
Важнейшим природным соединением ряда тиазола является тиамин (витамин B_1) (**179**) [6б, 11]. Из грибка *Xerocumus subtomemtosus* выделена новая аминокислота [42], а из *Pseudomonas aeruginosa* аэругиноевая кислота (**180**) [51]. Бензотиазольное ядро играет важную роль в биолюминесценции светлячков [93], причем хромофор, ответственный за свечение, очень близок по структуре к люциферину (LH_2) (**181**). При люминесценции промежуточно образуются диоксетаны, которые разлагаются с образованием электронновозбужденных частиц, ответственных за хемилюминесценцию. Интересной группой природных соединений, включающих фрагменты бензотиазола, являются фемеланины — высокомолекулярные пигменты перьев птиц [49, 50].



(179)



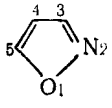
(180)



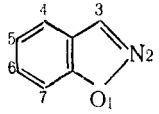
(181)

20.1.3. ИЗОКСАЗОЛЫ И ИХ БЕНЗАННЕЛИРОВАННЫЕ АНАЛОГИ

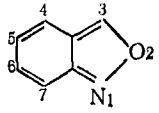
Нумерация атомов в цикле изоксазола показана в формуле (182). Существуют два типа бензаннелированных аналогов: 1,2-бензизоксазолы (**183**), иногда называемые индоксазенами, и 2,1-бензизоксазолы (**184**), часто именуемые антранилами. Химии изоксазолов посвящены обзоры [3, 5, 6, 94, 95], химии бензизоксазолов — обзоры [95—97].



(182)



(183)



(184)

20.1.3.1. Физические и спектральные свойства

Изоксазолы, как правило, обладают ароматическими свойствами, однако связь N—O цикла лабильна в различных условиях. Ядро изоксазола является более слабым донором электронов, чем бензольное ядро; электронодонорность атомов углерода изооксазольного кольца уменьшается в ряду: C-4 > C-5 ≈ C-3 [94]. Изоксазолы являются слабыми основаниями, близкими по основности к пиразолам (pK_b изоксазола 12,0, пиразола 11,5, пиррола 13,6); они не растворяются в разбавленных кислотах, хотя с газообразным HCl в некоторых случаях дают кристаллические соли [3].

Спектральные свойства изоксазолов рассмотрены в обзорах [94, 95]. Характерный ароматический сдвиг максимума поглощения в УФ-спектре зависит от числа и положения заместителей. Наличие метильной группы в положении 4 приводит к заметному сдвигу максимума поглощения, в то время как метильная группа в положении 3 оказывает небольшое влияние. ИК-Спектры изоксазолов подробно изучены Катрицким с сотр. [94].

Имеется обзор, посвященный физическим и спектральным свойствам, а также теоретическим исследованиям 1,2-бензизоксазолов [97], в нем рассмотрены также аналогичные данные для 2,1-бензизоксазолов, причем отмечено, что эти гетероароматические молекулы, имеющие десять π-электронов, являются слабыми основаниями. Простые соли 2,1-бензизоксазолов неизвестны, хотя эти соединения протонируются в растворе кислоты [97]. Они образуют кристаллические комплексы с хлоридом ртути(II) [95, 97].

20.1.3.2. Реакции электрофильного замещения

Изоксазолы подвергаются электрофильному замещению легче, чем пиридин, но труднее, чем пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Теоретические предсказания, подкрепляемые экспериментальными данными, сводятся к следующему: а) электроноакцепторный эффект атома азота должен затруднять электрофильное замещение по сравнению с бензолом; б) электрофильное замещение должно направляться в β-положение к атому азота, как в пиридине и других азолах; в) электронодонорный атом кислорода должен способствовать протеканию рассматриваемых реакций в изоксазолах по сравнению с бензолом [98]. Для изоксазолов известны реакции нитрования, сульфирования, галогенирования, хлоралкилирования, гидроксиметилирования и меркурирования. Реакции легко протекают в положение 4, что соответствует ориентации в молекуле пиридина, и часто не идут, если положение 4 замещено [6в]. Выходы колеблются от низких до средних, но повышаются при наличии электронодонорных заместителей в положениях 3 и 5 (заместители в положении 5 активируют ядро сильнее, чем заместители в положении 3) [1]. Электрофильное замещение в случае 1,2- и 2,1-бензизоксазолов направляется в бензольное кольцо, в положения 5 и 6, соответственно [97].

Нитрование ($HNO_3 — H_2SO_4$) *и сульфирование* (*жесткие условия* или горячая хлорсульфоновая кислота) приводят к 4-замещенным, причем в случае арилизоксазолов реакция направляется предпочтительно в гомоцикл, а не в изоксазольное ядро [6б, 95, 97]. Нитрование незамещенного изоксазола идет лишь с низким выходом, причем динитропроизводные не образуются [94]. В связи с указанным существенное значение имеет вопрос, происходит ли в

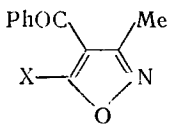
этих условиях электрофильная атака *N*-протонированных изоксазолов или свободных оснований [6в, 99]. В бензизоксазолах электрофильное замещение происходит исключительно в бензольном кольце, причем образуется, например, 5-нитро-1,2-бензизоксазол. В условиях реакции Фриделя — Крафтса возможно раскрытие цикла в 1,2-бензизоксазолах [95].

При галогенировании могут образовываться координационные соединения; например, 3-фенилизоксазол дает пербромид [97]. В случае 3-, 5-метил- и 3,5-диметилизоксазолов образуются дигалогениды, которые при нагревании или выдерживании на свету превращаются в 4-галогенизоксазолы [94, 95]. Хороший общий метод иодирования и бромирования заключается в использовании иода или брома и концентрированной азотной кислоты [94].

Хлорметилирование (CH_2O — HCl — $ZnCl_2$) приводит к 4-хлорметилзамещенному, причем эта реакция облегчается в случае 5-фенил- или 3,5-диметилизоксазолов [94]. (Хлорметилирование пиридинов в подобных условиях не идет.)

20.1.3.3. Реакции нуклеофильного замещения

Многие нуклеофильные реакции сопровождаются расщеплением цикла (см. разд. 20.1.3.10). Прямое замещение водорода в положениях 3 и 5 неизвестно из-за лабильности цикла к действию нуклеофильных реагентов [94], но атом галогена и метоксигруппа в положении 5 способны к замещению; так, из хлорпроизводного (**185**) получены соединения (**186**). Атом галогена в положении 5 изоксазольного цикла по реакционной способности можно сравнить с галогеном в галогенангидридах кислот [95]. Заместители в положении 3 обмениваются труднее, но галоген можно заместить на алкоксигруппу, используя, например, горячий концентрированный раствор метоксида [95]. Заместители в положении 4 инертны к нуклеофильным реакциям, хотя известно замещение диазогруппы в этом положении на галоген, которое можно рассматривать как реакцию типа S_N1 [94].

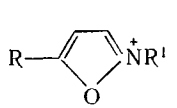


(**185**) X = Cl
(**186**) X = R_2N или OH

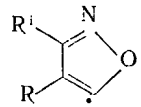
Заместители в положении 3 1,2-бензизоксазольного кольца устойчивы к действию кислот и щелочей [95]. 1,2-Бензизоксазолы со свободным положением 3 подвергаются расщеплению кольца (см. разд. 20.1.3.10).

20.1.3.4. Кватернизация

Алкилиодиды или -сульфаты образуют с изоксазолами кристаллические соли (**187**), которые легко расщепляются при действии нуклеофилов [6в]. Для образования солей иногда необходимы жесткие условия (нагревание с метилиодидом в запаянной трубке). 1,2-Бензизоксазолы кватернизуются при действии диалкилсульфатов, бензилгалогенидов и фторборатов триалкилоксония с образованием ряда солей [97]. 2,1-Бензизоксазолы также кватернизуются, причем образующиеся соли очень легко подвергаются раскрытию цикла [97].



(**187**)



(**188**)

20.1.3.5. Радикальные реакции

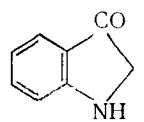
5-Аминоизоксазолы диазотируются при действии изопентилнитрита с образованием соответствующих диазосоединений, разложение которых приводит к 5-изоксазолильным радикалам (**188**) [100]. Эти радикалы могут быть превращены (EtOH — Cu) в изоксазолы с незамещенным положением 5 или зафиксированы действием иода в виде 5-иодпроизводных. Взаимодействие радикалов с ароматическими соединениями приводит к 5-арилзамещенным.

20.1.3.6. Восстановление и окисление

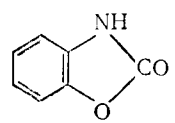
Восстановление изоксазолов и бензизоксазолов (Na — EtOH, никель Ренея, $SnCl_2$ — HCl, HI — P, N_2H_4), как правило, сопровождается расщеплением цикла [94, 95, 97] (см. разд. 20.1.3.10).

Циклическая система изоксазола устойчива к действию многих окислителей, но обычно не в щелочной среде (хотя известны и такие примеры) [94]. Например, 3-ацетил-5-метилизоксазол окисляется азотной кислотой в 3-карбокси-5-метилизоксазол, а 5-гидроксиметил-3-хлоризоксазол дает при действии щелочного раствора перманганата 5-карбокси-3-хлоризоксазол. Изоксазолы стабильны к действию пероксикислот, но при озонолизе происходит расщепление кольца и образуются эфиры α-кетооксимов [94].

2,1-Бензизоксазолы легко окисляются и восстанавливаются [95]. Незамещенное соединение (**184**) при действии кислотного раствора перманганата превращается в *о*-нитробензальдегид, а при действии сульфата железа(II) с аммиаком — в *о*-аминобензальдегид [95]. 3-Метил-2,1-бензизоксазол при нагревании на воздухе дает индоксил (**189**), который при дальнейшем окислении превращается в димерные производные индиго.



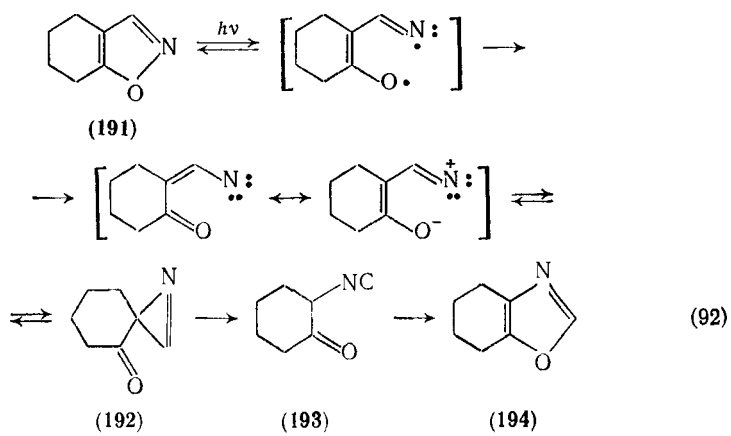
(**189**)



(**190**)

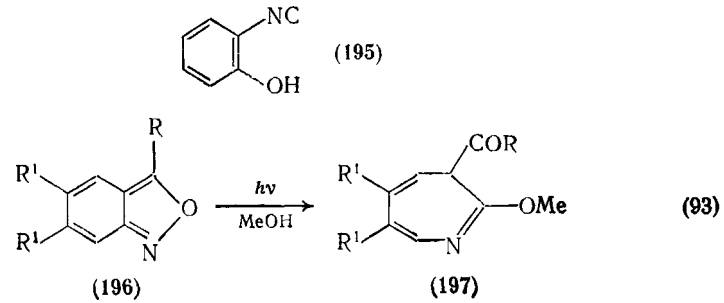
20.1.3.7. Фотохимические реакции

Фотохимические перегруппировки изоксазолов изучены и подробно описаны [14, 101, 102]. При перегруппировках изоксазолов и их взаимных превращениях с оксазолами во многих случаях идентифицированы производные азирина (схема 92). Фотоперегруппировка 3,5-дифенилизоксазола в 2,5-дифенилоксазол была изучена при различных длинах волн, что позволило подробно обсудить механизм реакции [14]. 3-Гидроксиизоксазол превращается в 3*H*-оксазолон-2, 3-гидроксибензизоксазол дает соответствующий продукт (**190**).



(191) (192) (193) (194) (92)

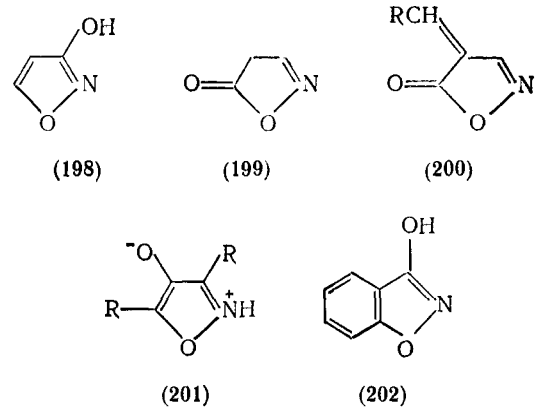
Превращение изоксазола (**191**) в оксазол (**194**) (см. схему 92) протекает с количественным выходом через интермедиаты (**192**) и (**193**); изучена также родственная перегруппировка 3-метильного аналога [103]. Аналогично, 1,2-бензизоксазол перегруппировывается в бензоксазол с промежуточным образованием *о*-гидроксибензизонитрила (**195**) [103]. 2,1-Бензизоксазолы (**196**) дают продукты расширения цикла (**197**) (схема 93), в случае 3-арилзамещенных могут образоваться также замещенные акридоны, 2-арилбензоксазолы [14, 104] и другие продукты перегруппировок [101, 102].



(195) (196) (197) (93)

20.1.3.8. Реакции с участием заместителей

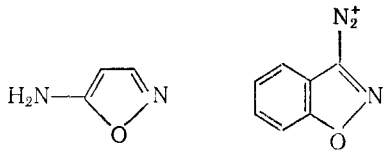
3-Гидроксиизоксазол (**198**) существует преимущественно в гидроксиформе, тогда как 5-гидроксиизоксазол — в кетоформе (**199**), однако на положение равновесия могут влиять заместители и растворители [6б, 6в]. Например, соединения типа (**199**) при наличии сильных электроноакцепторных заместителей могут существовать в гидроксиформе [6в]. 5-Гидроксиизоксазолы (изоксазолиноны-5) растворяются в водных растворах карбоната натрия с образованием солей гидроксиформы, при взаимодействии с альдегидами или кетонами они образуют продукты конденсации по положению 4 типа (**200**) [6в]; возможна также самоконденсация. Исследования таутомерии и констант протонирования 4-гидроксиизоксазолов показали, что преобладающей является цвиттер-ионная форма (**201**) [99]. 3-Гидрокси-1,2-бензизоксазолы, например (**202**), легко раскрывают цикл с образованием гидроксамовых кислот; в этом проявляется лабильность связи N—O в этих системах (более детально см. в разд. 20.1.3.10). 3-Гидрокси-2,1-бензизоксазолы при взаимодействии с этилхлорформиатом и фенилизоцианатом превращаются в *N*-замещенные 3-кетопродукты, а при обработке азотистой кислотой дают антраниловую кислоту.



(198) (199) (200) (201) (202)

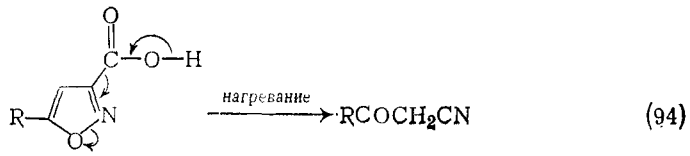
5-Аминоизоксазолы (**203**) таутомерны 5-иминам [95]. 4-Аминоизоксазолы, полученные восстановлением 4-нитрозамещенных, напоминают ароматические амины своей способностью к диазотированию (только в случае 3,5-дизамещенных изоксазолов) с образованием 4-диазоизоксазолов, которые вступают в стандартные реакции азосочетания и замещения. 4-Диазо-3-метил- и 4-диазо-5-метилизоксазолы очень нестабильны и разлагаются с выделением азота [95]. 3-Аминоизоксазолы, которые получают из 3-азидоизоксазолов, также дают диазопроизводные [95]. 3-Амино-1,2-бензизоксазол

устойчив к действию кислот и оснований, он может быть превращен в 3-диазопроизводные (204) [95, 97].

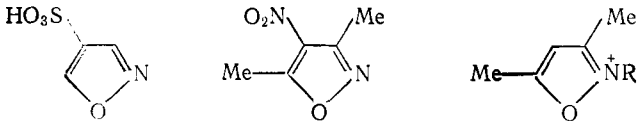


(203) (204)

Изоксазолкарбоновые-3 кислоты декарбоксилируются при нагревании с образованием β-кетонитрилов (схема 94). Ацильные или алкоксикарбонильные группы в положении 4 облегчают этот процесс настолько, что декарбоксилирование (в положении 3) может происходить в процессе гидролиза 4-алкоксикарбонилзамещенного. Следует отметить, что кристаллические изоксазолкарбоновые-3 кислоты декарбоксилируются по особому механизму, через *N*-протонированный карбоксилатный цвиттер-ион. 3-Ацил-1,2-бензизоксазолы и 1,2-бензизоксазолкарбоновые-3 кислоты разлагаются при гидролизе с образованием незамещенного 1,2-бензизоксазола и затем *о*-гидроксибензонитрила [95]. Карбоксильная группа в положении 3 может быть превращена по реакции Курциуса в аминогруппу, а последняя с помощью диазотирования — в гидроксигруппу [95]. Известно очень небольшое число изоксазолсульфокислот; кислота (205) легко гидролизуется при продолжительном нагревании в водном растворе, превращаясь в изоксазол (182).



(94)



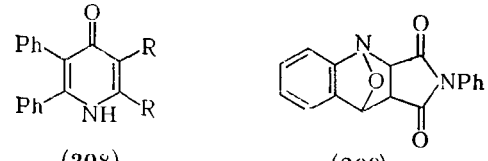
(205) (206) (207)

Реакционная способность метильных групп в различных положениях изоксазольного ядра по отношению к гомолитическому галогенированию уменьшается в ряду: C-4 > C-5 > C-3 [94]. (Если положение 4 свободно, то 4-галогензамещенные могут образоваться в результате электрофильной реакции [94].) Соединения с галогеном в боковой цепи (например, 4-хлорметилзамещенные) ведут себя подобно бензилгалогенидам [94]. Об образовании карб-

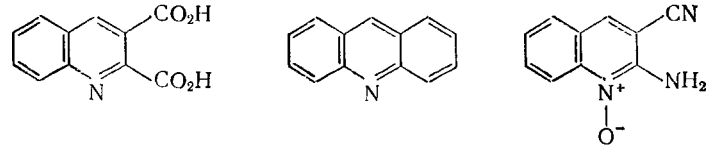
анионов при депротонировании метильного заместителя свидетельствуют реакция Михаэля и альдольная конденсация по 5-метильной группе 3,5-диметил-4-нитроизоксазола (206). Эти реакции катализируются гидроксид-ионом (хотя возможно также обратимое расщепление кольца) и такими основаниями, как пиколин [94, 95]. Кватернизованные азолы типа (207) вступают в мягких условиях в реакции конденсации по метильным группам в положениях 3 и 5 [94].

20.1.3.9. Реакции циклоприсоединения

При взаимодействии с дифенилциклопропеноном изоксазолы превращаются в пиридоны-4 (208) [105]. 2,1-Бензизоксазолы вступают в реакции Дильса — Альдера; например, с *N*-фенилмалеинимидом образуется аддукт (209), который при действии гидроксид-иона дает хинолин (210) [94]. Реакции с ацетиленами также приводят к хинолинам, а при взаимодействии с дегидробензолом образуется акридин (211) [104]. Реакция циклоприсоединения с такими активными метиленовыми соединениями, как малононитрил, дает с очень высокими выходами хинолин-*N*-оксиды, например (212) [104].



(208) (209)

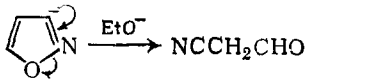


(210) (211) (212)

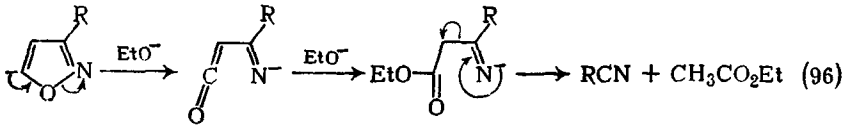
20.1.3.10. Реакции раскрытия цикла; перегруппировки

Нуклеофильное депротонирование положений 3 и 5 в изоксазолах происходит необратимо (в случае изотиазолов оно обратимо) и приводит к расщеплению кольца (схемы 95, 96). Эта лабильность по отношению к нуклеофилам отличает изоксазол от других азолов и пиридина [101, 102]. Во всех случаях происходит разрыв связи N—O. 5-Аминоизоксазол расщепляется метоксид-ионом с образованием α-цианоацетамида. Лабильность гетероцикла резко возрастает при наличии электроноакцепторных заместителей (схема 97) [101, 102] или в случае кватернизации (схема 98) [101, 102].

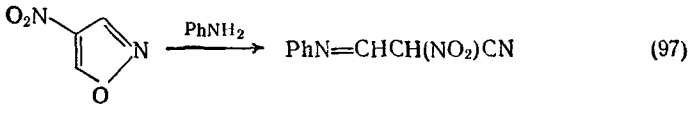
При наличии ацильной группы в положении 3 тризамещенного изоксазола расщепление кольца может протекать иначе (схема 99) [101, 102].



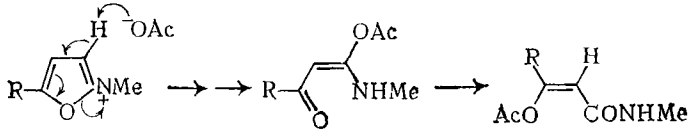
(95)



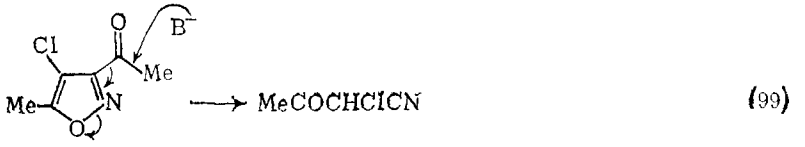
(96)



(97)

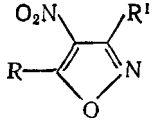


(98)

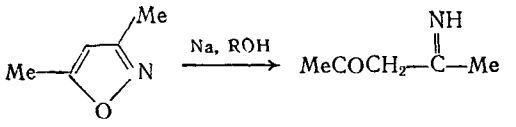


(99)

Расщепление изоксазольного ядра может протекать и при действии более слабых нуклеофилов; например, при действии гидразинов 4-нитроизоксазолы (213) превращаются в пиразолы [101, 102] (реакция включает взаимодействие гидразина с промежуточно образующимся α-кетонитрилом).

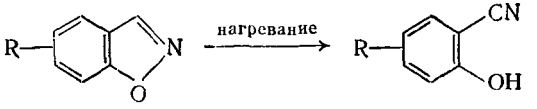

(213)

Расщепление изоксазольного кольца часто наблюдается в условиях восстановления; например, при действии натрия в спирте образуются β-иминокетоны (схема 100) [95]; восстановление амальгамой или никелем Ренея также дает продукты разрыва связи N—O. Такие реакции включают восстановительное расщепление с присоединением на его первой стадии одного или двух электронов. Восстановители, действующие по другим механизмам, например алюмогидрид лития, обычно не разрушают цикл [94]; изоксазольное ядро может сохраниться в системах цинк — этанол и цинк — уксусная кислота. Каталитическое гидрирование часто приводит к разрыву кольца.

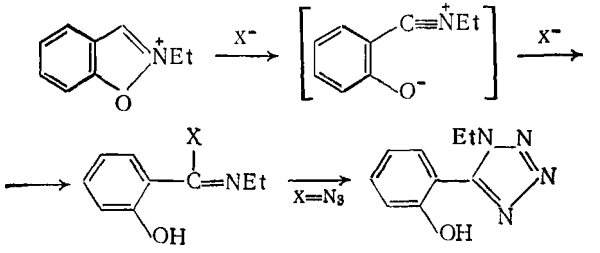


(100)

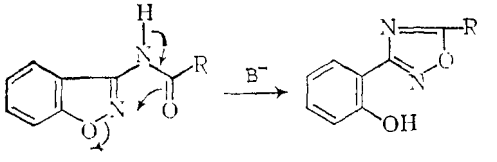
1,2-Бензизоксазолы подвергаются термическому расщеплению цикла. При температуре плавления они могут превращаться в нитрилы салициловых кислот (схема 101) в результате катализируемого основанием отрыва протона из положения 3 или под действием протонных и льюисовских кислот [97]. Кватернизованные 1,2-бензизоксазолы расщепляются особенно легко (см., например, схему 102). Восстановление также ведет к расщеплению кольца, в ходе которого под действием таких реагентов, как натрий в спирте или диимид происходит разрыв связи N—O [97]. 3-Ациламино-1,2-бензизоксазолы при действии оснований с высокими выходами превращаются в 3-фенил-1,2,4-оксадиазолы (схема 103) [104], а 3-ацил-1,2-бензизоксазолы — в нитрилы салициловых кислот (схема 104) [97].



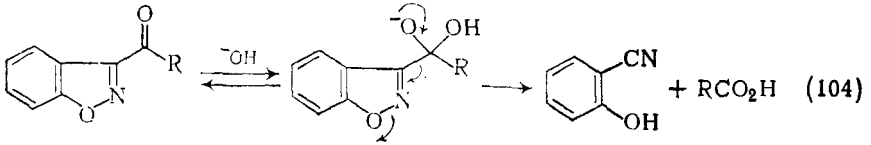
(101)



(102)



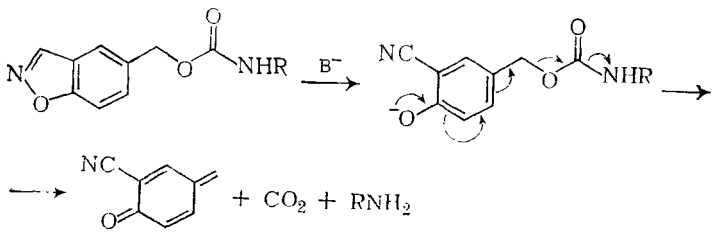
(103)



(104)

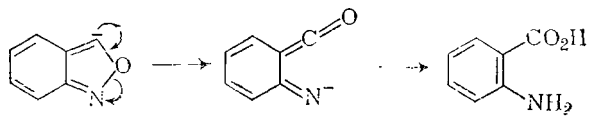
Интересное применение 1,2-бензизоксазол получил как новая защитная группа в пептидном синтезе. Эта группировка устойчива

в ходе такого синтеза, но легко удаляется с помощью гидрогенолиза и других методов, включая действие апротонных оснований (схема 105) [106].



(105)

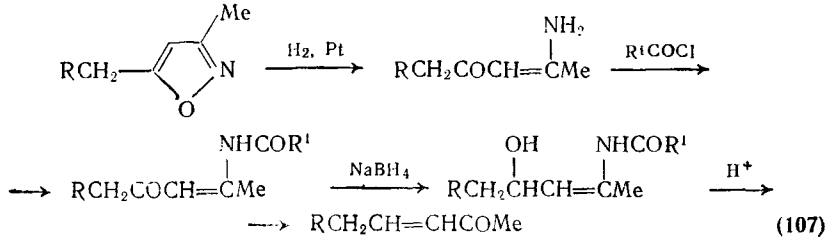
Для 2,1-бензизоксазолов характерно легкое расщепление под действием различных реагентов. Незамещенный 2,1-бензизоксазол под действием оснований превращается в антраниловую кислоту через 3-анион (схема 106) [97], однако нуклеофильная атака положения 3 аммиаком приводит к образованию тримерного продукта [105]. 3-Метилзамещенное при действии оснований в более жестких условиях дает *о*-аминоацетофенон [97]. Кватернизация действием диметилсульфата приводит к смеси метилированных *о*-аминобензальдегидов [97]. Восстановление различными агентами дает о-аминозамещенные, а окисление может привести к продуктам азосочетания или к *о*-нитрозо- и *о*-нитрозамещенным [97]. При действии азотистой кислоты легко получаются *о*-диазониевые соли [97]. В обзорах [97, 104] рассмотрено большое число реакций 2,1-бензизоксазолов с образованием гетероциклических систем, включая 2,1,3-бензоксадиазолы, 3,1-бензоксазины, бензимидазолы, акридоны, индолы и хинолины.



(106)

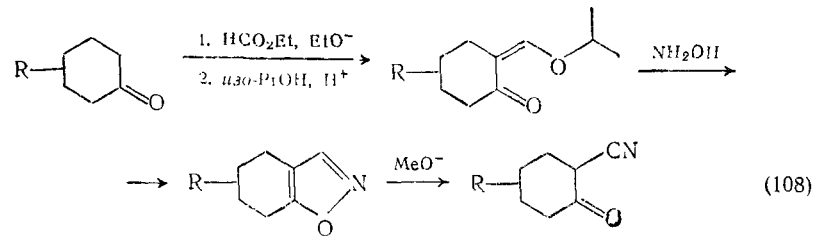
20.1.3.11. Использование в качестве синтонов

Изоксазолы широко используют в синтезе различных соединений. Например, 3,5-дизамещенные изоксазолы превращены в α,β-ненасыщенные кетоны (схема 107) [21, 107].

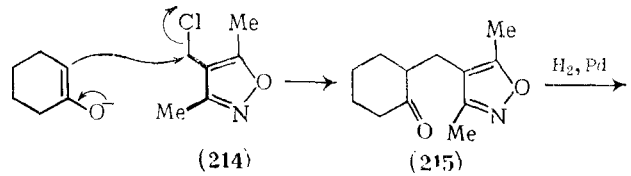


(107)

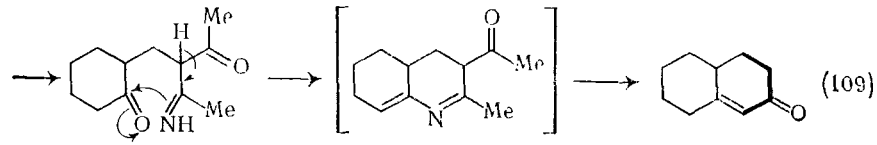
Изоксазольный цикл можно использовать как эквивалент электрофильной цианогруппы (CN^+), удобный для получения α-цианокетонов (схема 108) [13]. Особенно полезным синтетическим предшественником является хлорметилизоксазол (**214**), получаемый действием формальдегида и HCl на 3,5-диметилизоксазол [20]. Он представляет собой, по существу, четырехуглеродный синтон (см., например, схему 109) [20].



(108)

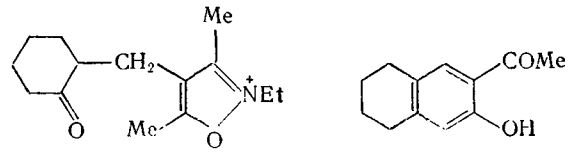


(214) (215)

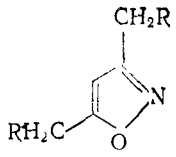


(109)

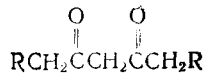
Интермедиат (**215**) восстанавливается по лабильной связи N—O изоксазольного цикла и является, по сути дела, замаскированным трикетоном, что позволяет получить аннелированный продукт. Такой подход позволил построить кольца A и B стероидного ен-4-она-3, причем изоксазольный цикл сохранялся на протяжении ряда химических операций. В одном из синтезов кватернизацией интермедиата (**215**) получен катион (**216**). Обработка основанием позволила получить анион по метильной группе в положении 5, который в результате серии реакций был превращен в соединение (**217**) [13]. Другие пути использования изоксазолов для аннелирования суммированы в монографии [13].



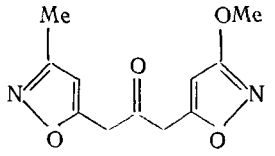
(216) (217)



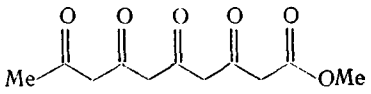
(218)



(219)



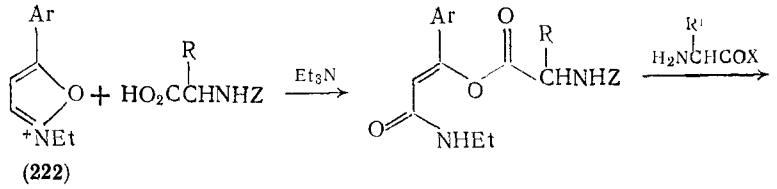
(220)



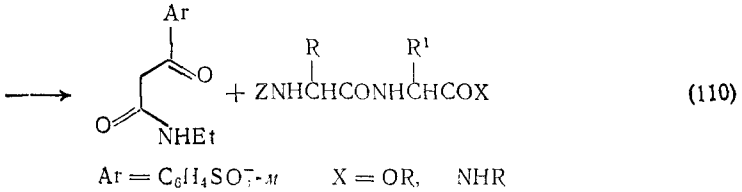
(221)

Изоксазолы были применены также как синтетические эквиваленты β-дикарбонильных соединений, что можно видеть на примере восстановительных превращений соединений (218) в (219) и (220) в (221) [13].

Изоксазолиевую соль (222) применяют в синтезе пептидов (схема 110), который протекает с высокими выходами и с менее чем 2 %-ной рацемизацией [13]. Аналогично используют и бензизоксазолиевые соли, с помощью которых можно с высоким выходом получить защищенные оптически активные полипептиды (схема 111) [13].



(222)

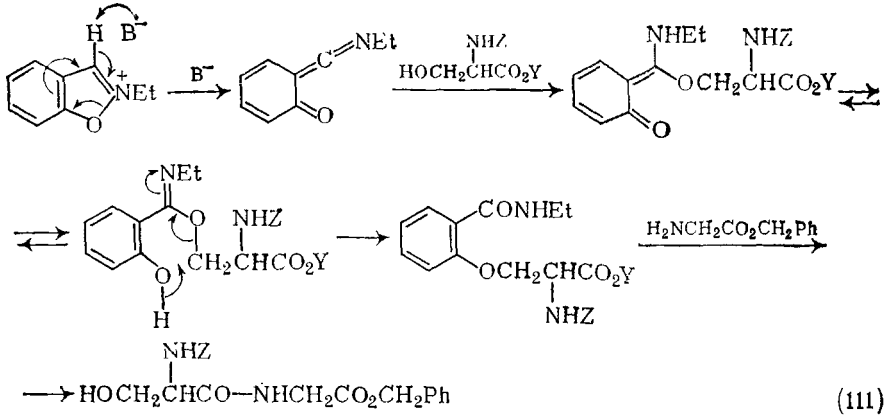


(110)

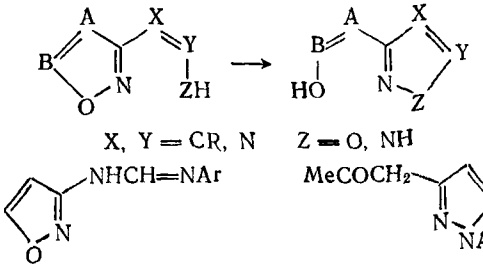
Ar = $C_6H_4SO_3^-$-*м* X = OR, NHR

Представляет интерес возможность превращения замещенных изоксазолов в другие гетероциклы — триазолы, тетразолы и оксадиазолы (схема 112) [108]. В качестве примера можно привести превращение изоксазола (223) в пиразол (224), протекающее с высоким выходом при нагревании или действии основания [109]. В общем синтезе 3-ацилпиридинов (226) использовано восстановительное расщепление 4-замещенных изоксазолов (225) с последующей рециклизацией [110]. Осуществлено также превращение изоксазолов и в другие гетероциклы [104] — диазины, оксазины, 1,2,4- и 1,3,5-триазины, пирролы, семи- и восьмичленные гетероциклы; изоксазолы использовали также при получении интермедиатов для синтезов коррина. В таких превращениях применяют и изоксазолиевые соли; например, перхлорат (227) при действии гидроксид-иона превращается в пиррол (228), а соль (229) при действии азид-иона и последующем нагревании дает тетразол (230) [104]. 3-Арил-2,1-бензизоксазолы могут быть превращены в акридоны (схема 113) [104].

<footer>494</footer>

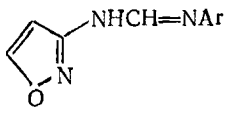


(111)

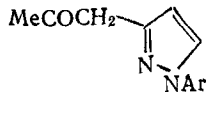


(112)

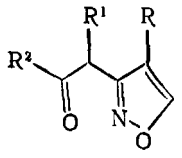
X, Y = CR, N Z = O, NH



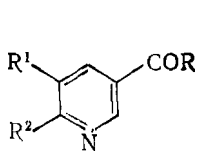
(223)



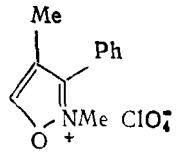
(224)



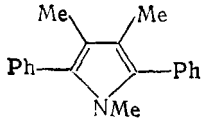
(225)



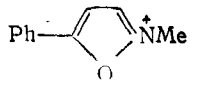
(226)



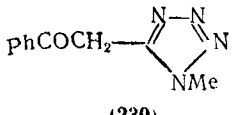
(227)



(228)

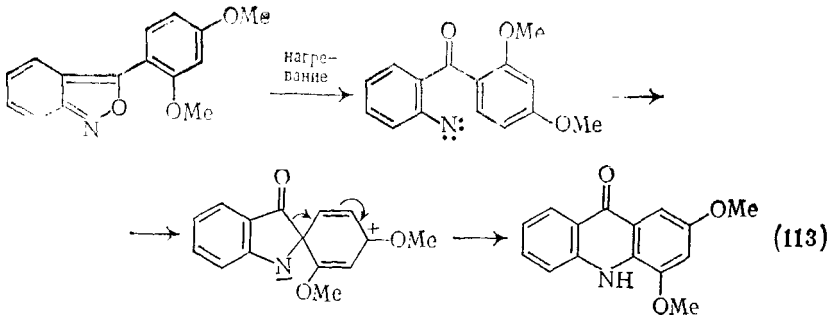


(229)



(230)

<footer>495</footer>

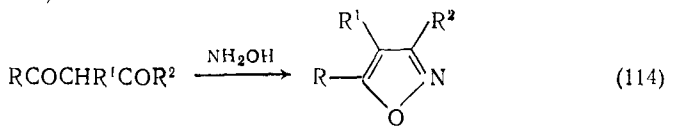


(113)

20.1.3.12. Методы получения

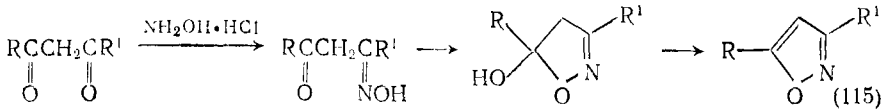
Существуют два принципиальных подхода к синтезу изоксазолов, один из которых основан на взаимодействии предшественников, имеющих фрагменты C—C—C и N—O, а другой — фрагменты C—C и C—N—O; имеются и другие методы синтеза.

Синтезы, в которых цикл изоксазола строится из фрагментов C—C—C и N—O, в большинстве случаев представляют собой конденсации 1,3-дикарбонильных соединений с гидроксиламином (схема 114). В результате таких реакций могут получиться изомерные изоксазолы. Легкость протекания начальной стадии этой конденсации, нуклеофильной атаки атома азота гидроксиламина по карбонильной группе, уменьшается в последовательности: альдегид > > кетон > сложный эфир. При реакции натриевой соли ацетоуксусного альдегида с гидрохлоридом гидроксиламина в зависимости от pH может получиться как 3-, так и 5-метилизоксазол [95]. В таких реакциях часто образуются стабильные изомеры монооксимов (схема 115).



(114)

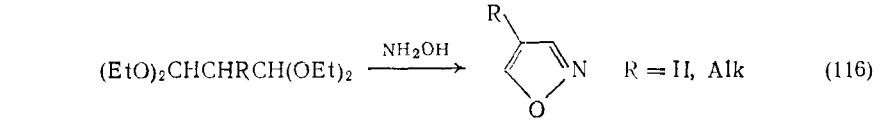
R, R^1, R^2 = H, Alk, Ar, CN, CO_2R и т. д.



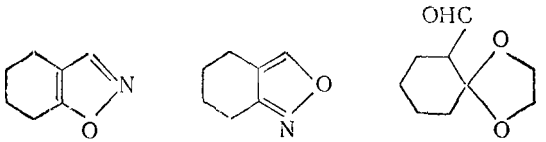
(115)

Определяющим фактором при образовании изомерных изоксазолов может быть направление енолизации. В случае легко енолизующихся дикетонов строение основного продукта циклизации определяется степенью положительной поляризации каждой из карбонильных групп. Хотя в некоторых случаях преобладающую роль играют другие факторы (в том числе стерические препят-

ствия), атака атома азота гидроксиламина может преимущественно направляться на более электроположительный карбонил. Производные β-ацилпировиноградных кислот превращаются предпочтительно в 3-карбокси-, а не в 5-карбоксизоксазолы. Важное значение имеет использование ацеталей 1,3-дикарбонильных соединений [94]. 1,1,3,3-Тетраалкоксиалканы легко доступны, реагируют с гидроксиламином (схема 116). 2-Формилциклогексанон при взаимодействии с гидроксиламином превращается в неразделимую смесь продуктов (**231**) и (**232**), в то время как из этиленацеталя (**233**) получается только один изомер (**231**). Аналогично, ацетали β-кетоальдегидов циклизуются, образуя только 3-замещенные изоксазолы [94] (этиленацетали β-кетоальдегидов легко получаются из β-хлорвинилкетонов).

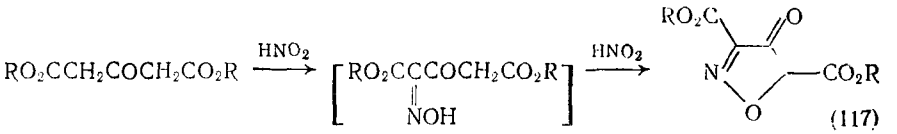


(116)



(231) (232) (233)

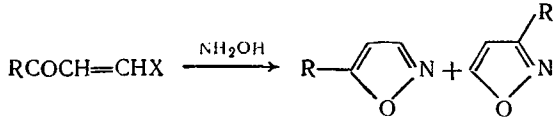
Взаимодействием гидроксиламина с β-кетоэфирами могут быть получены 3- и 5-гидроксизоксазолоны [95]. 4-Гидроксизамещенные получаются при действии азотистой кислоты на эфиры ацетондикарбоновой кислоты (схема 117); эту реакцию формально можно рассматривать как образование изоксазольного кольца из фрагментов C—C—C и N—O [95].



(117)

Из других вариантов синтеза изоксазолов из фрагментов C—C—C и N—O отметим реакции с гидроксиламином β-замещенных енонов (схема 118) [95] и диэтилацеталей типа (**234**), превращающихся в 4-алкилизоксазолы [3]. Изоксазолы получаются также из α-ацетиленовых кетонов, альдегидов и их этиленацеталей. В зависимости от условий реакции гидроксиламин может сначала присоединяться либо к ацетиленовой связи, либо к карбонильной группе, вследствие чего образуются один или оба возможных изомера [95]. Из α,β-дигалогенкетонов и α,β-эпоксикетонов получаются 3,5-дизамещенные изоксазолы, а α,β-ненасыщенные альдегиды при

взаимодействии с азотной кислотой превращаются в 4-нитроизоксазолы [95]. Взаимодействие пропаргилгалогенидов с нитритом натрия приводит к 3-нитроизоксазолам [26].

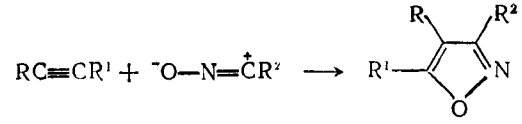


(118)

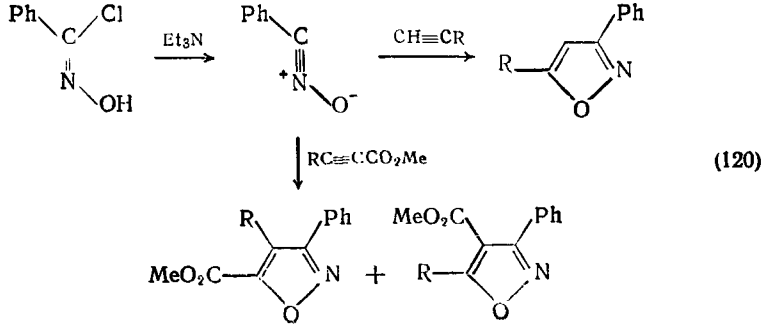
X = NR_2, OAr, Hal

$BrCH{=}CRCH(OEt)_2$ (234)

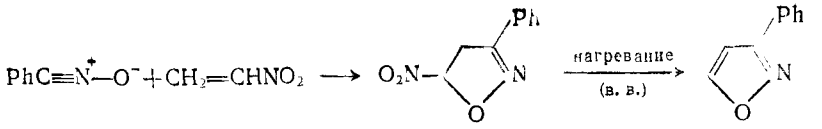
Все большее значение в синтезе изоксазолов приобретают методы построения кольца из фрагментов C—N—O и C—C, которые представлены главным образом реакциями 1,3-циклоприсоединения ацетиленов к нитрилоксидам (схема 119). С большей легкостью реакция протекает при наличии в ацетиленовом соединении электронодонорных заместителей. Для получения нитрилоксидов имеется большое число методов, причем часто их генерируют *in situ* [111]; следует отметить катализируемое основаниями 1,3-элиминирование галогеноводорода от галогенангидридов гидроксамовых кислот (см., например, схему 120) [27]. Нитрилоксиды реагируют не только с ацетиленами [28], но и с енолизующимися соединениями; например, реакция с 1,3-дикарбонильными соединениями приводит к 4-ацилизоксазолам, а с β-кетонитрилами — к 5-аминоизоксазолам [95, 97]. Источниками нитрилоксидов, а следовательно и изоксазолов, могут служить нитроалканы, нитроловые кислоты, фуроксаны и другие соединения [26, 95, 111]. Для синтеза изоксазолов используют также реакции циклоприсоединения нитрилоксидов к нитроалкенам (схема 121) и нитроацетонитрилу (схема 122) [112].



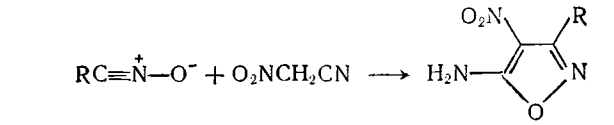
(119)



(120)

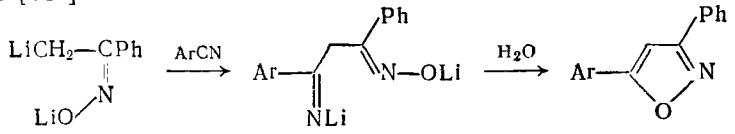


(121)



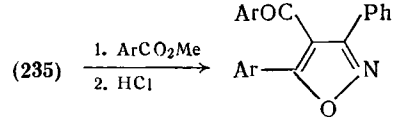
(122)

Примерами синтеза изоксазолов циклизацией соединений, включающих фрагмент C—C—C—N—O, являются получение 3,5-диарилизоксазолов из дилитийзамещенного (235) (схема 123) [31] и получение 4-ацилизоксазолов [113] (схема 124). α,β-Ненасыщенные кетоксимы также с высоким выходом циклизуются в изоксазолы; реакция катализируется бис(трифенилфосфин)палладийдихлоридом [141].



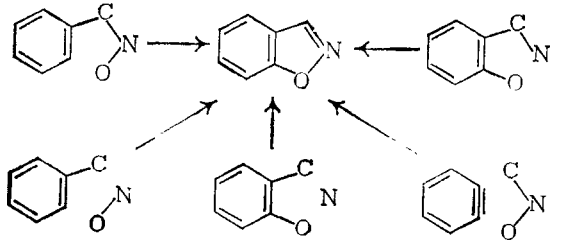
(123)

(235)



(124)

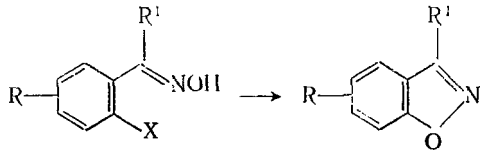
Синтез 1,2-бензизоксазолов можно осуществить конденсацией с участием различных фрагментов (схема 125). Однако в большинстве случаев используют циклизацию арилоксимов с элиминированием *орто*-заместителя. Реже используются методы, в которых для образования 1,2-связи необходимо элиминирование заместителя при атоме азота или, напротив, введение атома азота.



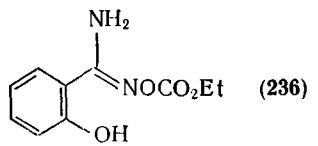
(125)

о-Замещенные *син*-оксимы (схема 126) реагируют легче, чем *анти*-изомеры, причем выброс заместителя (X = F, Cl, Br, I, NO_2, NH_2, OH, OR, N_2^+) катализируется щелочью [95, 97]. Когда R^1=H, ацил или CO_2H, возможно разрушение бензизоксазольного кольца. В некоторых случаях конкурирующим процессом является бекмановская перегруппировка оксима, приводящая к образованию бенз-

оксазолов наряду с 1,2-бензизоксазолами [97, 115]. Ацетаты *о*-гидроксиоксимов при кипячении в уксусном ангидриде легко и с высокими выходами превращаются в бензизоксазолы [116]. 3-Гидрокси-1,2-бензизоксазолы получаются при обработке салицилогидроксамовой кислоты тионилхлоридом и триэтиламином, а 3-аминозамещенное можно получить нагреванием соединения (**236**) [97].



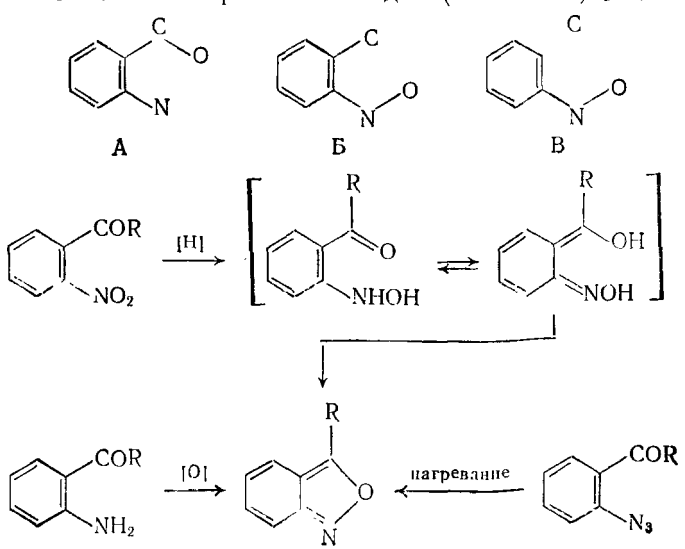
(126)



(**236**)

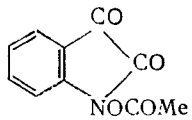
Незамещенный 1,2-бензизоксазол может быть получен несколькими методами, из которых особенно удобно взаимодействие салицилового альдегида с гидроксиламин-*О*-сульфокислотой [117]. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения редко используются для получения 1,2-бензизоксазолов, но реакция дегидробензола с нитрилоксидами приводит к 3-фенилзамещенным [97].

2,1-Бензизоксазолы получают двумя основными путями: циклизацией предшественников, включающих фрагменты (А) или (Б), и введением одноуглеродного фрагмента в положение 3 (вариант В). Наиболее важные методы основаны на восстановлении *о*-нитро- и *о*-нитрозокетонов и -альдегидов, окислении *о*-аминоальдегидов и -кетонов и пиролизе *о*-азидов (схема 127) [95, 97].

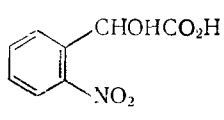


(127)

Производные изатина, например (**237**), могут быть превращены действием гидроксид-иона в 2,1-бензизоксазолкарбоновые-3 кислоты [97]; использован также ряд *орто*-замещенных *N*-фенилгидроксиламинов [97]. *о*-Нитробензиловые спирты типа (238) дают 3-карбоксизамещенные [97]. В некоторых синтезах используют нуклеофильную атаку активной метиленовой группы в *орто*-положение нитро- или *о*-галогеннитробензолов с замещением либо *о*-H, либо *о*-галогена [31]. В обзоре [118] рассмотрены и другие синтезы 2,1-бензизоксазолов из *о*-нитроаренов.



(**237**)

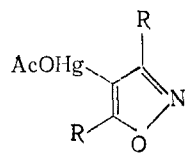


(**238**)

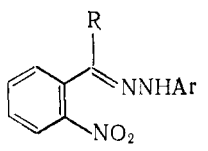
20.1.3.13. Металлирование

Меркурирование изоксазолов может протекать с предварительной координацией, которая облегчает последующую электрофильную атаку [94], как и в случае других азолов и пиридина. Например, 3,5-дизамещенные изоксазолы, в том числе 4-галогенпроизводные, с ацетатом ртути(II) дают с высокими выходами продукты замещения в положении 4 типа (**239**). Незамещенный изоксазол, однако, окисляется, причем образуются соли ртути(I).

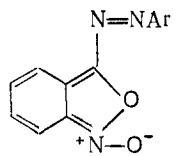
В ряду изоксазола известны реагенты Гриньяра [94]. 4-Иодпроизводные дают с магнием гриньяровские реагенты, которые ведут себя обычным образом. В случае некоторых соединений со свободным положением 3 наблюдаются реакции раскрытия цикла.



(**239**)



(**240**)



(**241**)

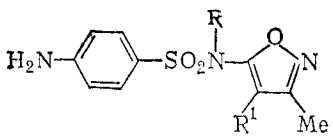
20.1.3.14. *N*-Оксиды

N-Оксиды (**241**) получают с высоким выходом при действии брома на арилгидразоны *о*-нитробензальдегидов (**240**) в растворе ацетата натрия [118]. Известны также другие способы получения бензизоксазол-*N*-оксидов [97, 119].

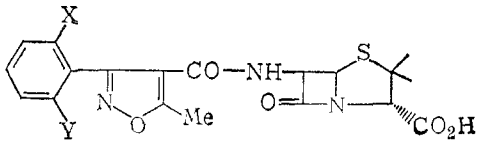
20.1.3.15. Применение изоксазолов; природные изоксазолы

Известно большое число примеров использования изоксазолов и их бензаннелированных аналогов в промышленности [97]. Из числа изоксазолов, имеющих применение в фармакологии [33], отметим сульфаниламидные препараты сульфизоксазолы (**242**), анти-

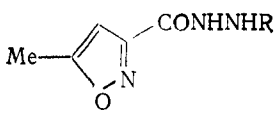
биотики оксациллин (243), клоксациллин (244) и диклоксациллин (245), антилепрозное соединение (246), ингибитор моноаминоксидазы изокарбоксазид (247), используемый в психотерапии [94], анаболические стероиды с конденсированным изоксазольным циклом [94], производное изоксазола агарин (248) (из *Amanita muscaria*), действующий на центральную нервную систему [120], и важное производное изоксазолина циклосерин (249), являющийся антитуберкулезным препаратом [94].



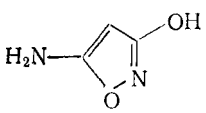
(242) R= H, Ac; R^1= H, Me



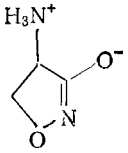
(243) X= Y= H
(244) X= Cl, Y= H
(245) X= Y= Cl



(246) R = CH_2Ph
(247) R = H



(248)



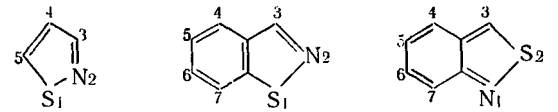
(249)

20.1.4. ИЗОТИАЗОЛЫ И ИХ БЕНЗАННЕЛИРОВАННЫЕ АНАЛОГИ

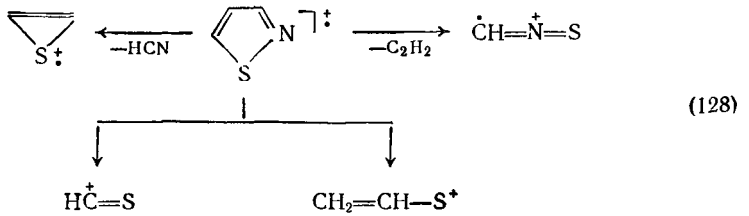
Изотиазолы и бензизотиазолы нумеруются так же, как изоксазольные аналоги. Им посвящено несколько подробных обзоров [121—125].

20.1.4.1. Физические и спектральные свойства

Рассматриваемые соединения являются слабыми основаниями, проявляют ароматические свойства и легко расщепляются в некоторых реакциях по связи S—N (по аналогии с расщеплением связи O—N в их кислородных аналогах). Изотиазол (250) — бесцветная жидкость, напоминающая по запаху пиридин, но более токсичная, чем последний. 1,2-Бензизотиазол (251) — твердое светло-желтое вещество, растворимое в концентрированных кислотах, как и 2,1-изомер (252). Физические и спектральные свойства, а также теоретические исследования в этой области отражены в обзорах [63, 123, 125, 126]. Как и у многих других пятичленных гетероциклов, в ИК-спектрах изотиазолов имеются три полосы поглощения средней интенсивности в области 1600—1300 $см^{-1}$ (1510, 1400, 1340 $см^{-1}$). При наличии электронодонорных заместителей, например гидроксильной группы, полоса 1510 $см^{-1}$ смещается в сторону более высоких частот; положение полосы 1400 $см^{-1}$ не зависит от присутствия заместителей [123, 125]. Сигнал H-3 в спектре ЯМР изотиазола (250) имеет химический сдвиг δ 8,54, а у бензизотиазолов (251) и (252), соответственно, δ 8,73 и 9,06 [125, 126]. Сигналы H-4 и H-5 в спектре изотиазола находятся, соответственно, при δ 7,26 и 8,72. Проведено отнесение констант взаимодействия протонов. Изучены также УФ-спектры [125, 126] и выяснены пути масс-спектрометрической фрагментации (схема 128). Очень подробно изучена масс-спектрометрия 3-фенилизотиазола [126].



(250) (251) (252)

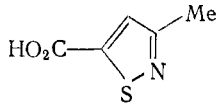


(128)

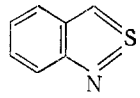
20.1.4.2. Реакции электрофильного замещения

Связь S—N имеет двойственную природу: электрофильная атака может происходить по атому азота, нуклеофильная — по атому серы. Положение 3 относительно инертно, но положение 4 в изотиазолах чувствительно к электрофильной атаке (а положение 5 — к нуклеофильной) [124]. Изотиазол почти полностью протонируется сильными кислотами, а при обработке смесью концентрированных азотной и серной кислот с высоким выходом получается 4-нитроизотиазол. В случае 3- или 5-алкил-, 5-бром-, 5-ацетамидоизотиазолов соответствующие продукты нитрования также получаются с высокими выходами. Следует отметить, что 3-фенилизотиазол нитруется в *мета*-положение бензольного кольца, а 4-фенилизотиазол дает *о*- и *п*-нитрофенилизотиазолы. Галогенирование протекает в разных условиях, однако, например, при бромировании 4-бромпроизводные получаются с низкими выходами из-за образования комплекса пербромизотиазола. Электронодонорные заместители в положении 3 или 5 (амино-, гидрокси- или алкоксигруппы) облегчают галогенирование в положение 4, хотя и 3-метилизотиазолкарбоновая-5 кислота (253) дает 4-галогенпроизводное с высоким выходом. При хлорировании 4-метилизотиазола получается смесь 4-хлорметилпроизводного и 3-хлоризотиазола [122]. Превращение 4-диазониевых производных в 4-галогенизотиазолы было интерпретирова-

но как электрофильное замещение [124]. При взаимодействии с хлором 4-гидрокси-3-фенилизотиазола получается 5-хлорпроизводное.



(253)

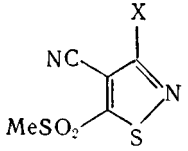


(254)

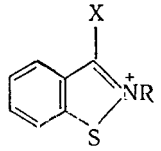
2,1-Бензизотиазол образует 5- и 7-бромпроизводные, которые отличаются по основности и поэтому могут быть разделены [63, 126]. В этой реакции эффективным источником иона Br^+ служит бром в присутствии сульфата серебра. Нитрование происходит главным образом в положение 7, а реакции Вильсмайера — Хаака и Фриделя — Крафтса, как и в случае тиазолов, не идут. 2,1-Бензизотиазол — стабильная гетероароматическая система, реагирующая с бромом по типу электрофильного замещения, а не присоединения в положении 4 и 5, как это возможно в случае 2,1-бензизоксазолов. Для объяснения такой реакционной способности была предложена структура с тетраковалентным атомом серы (**254**) [28].

20.1.4.3. Реакции нуклеофильного замещения

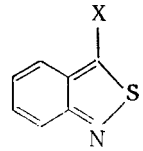
Некоторые нуклеофильные реагенты могут расщеплять циклическую систему изотиазолов, бензизотиазолов и их кватернизованных производных. Такие заместители в положении 5 изотиазола, как галогены, легко подвергаются нуклеофильному замещению [63, 123, 124, 126] при действии цианидов, гидроксидов, алкоксидов и ряда родственных нуклеофилов. Например, 4,5-дибромизотиазол реагирует с алкоксидами с образованием 5-алкокси-4-бромизотиазолов, что иллюстрирует относительную чувствительность к нуклеофильной атаке положений 4 и 5. Галогены в положении 4 по реакционной способности напоминают аналогичные заместители в бензольном кольце и подвергаются замещению при действии цианида меди(I). Наблюдался и межгалоидный обмен в положении 4 [125]. Галогены в положении 3, даже активированные, менее реакционноспособны, и попытки замещения могут сопровождаться расщеплением кольца [125]. Показано, что метилсульфонильная группа замещается легко; например, изотиазол (**255**) при взаимодействии с аминами или спиртами дает продукты типа (**256**) [125].



(**255**) X = SO_2Me
(**256**) X = OEt



(**257**) X = Cl
(**258**) X = NH_2

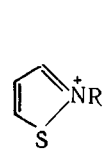


(**259**) X = N_3^+
(**260**) X = CN

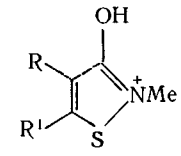
Попытки нуклеофильного замещения атома хлора в положении 3 1,2-бензизотиазолов такими частицами, как цианид- или малонат-ионы приводят к расщеплению кольца (см. разд. 20.1.4.10), хотя в некоторых случаях, когда азот кватернизован, как в соединении (**257**), может произойти замещение с образованием, например, продукта (**258**) [125]. Реакция нуклеофильного замещения соли 2,1-бензизотиазол-3-диазония (**259**) приводит к 3-цианопроизводному (**260**).

20.1.4.4. Кватернизация

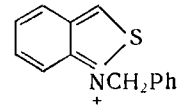
С сильными протонными кислотами и кислотами Льюиса изотиазолы образуют аддукты. При попытках алкилирования изотиазолов нагреванием с метилиодидом они разлагаются, а при более низких температурах реакция протекает медленно. С более сильными агентами, например, с метил-*n*-толуолсульфонатом, диметилсульфатом, фторборатом триэтилоксония, получаются четвертичные соли (**261**), из которых при перегонке или обработке аммиаком были получены исходные изотиазолы [125]. Гидроксиизотиазолы дают как *O*-, так и *N*-алкилированные продукты, однако 3-гидрокси-5-фенилизотиазол с диазометаном образует четвертичную соль (**262**), а с диметилсульфатом — соли типа (**263**) [63, 126]. С 5-гидроксиизотиазолами диазометан образует 5-метоксипроизводные [63, 126].



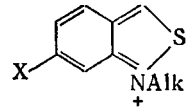
(**261**)



(**262**) R = H, R^1 = Ph
(**263**) R = R^1 = Ph



(**264**)



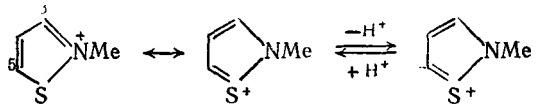
(**265**)

1,2-Бензизотиазолы кватернизуются с трудом, а 2,1-бензизотиазолы легко образуют устойчивые соли типа (**264**) [125], а также соли (**265**), получающиеся при обработке триалкилортоформиатами.

20.1.4.5. Протонный обмен

Изотиазолы могут обратимо депротонироваться, причем H-5 легко обменивается в слабощелочной среде, H-3 — медленнее, а обмен H-4 протекает с трудом. Изомерные соли изотиазолия обменивают H-5 в 10^3—10^5 раз быстрее, чем соответствующие изотиазолы (схема 129). Интересно отметить, что в случае изотиазолов наблюдается обратимое депротонирование, в то время как изоксазолы под-

вергаются необратимому отщеплению протона и расщеплению кольца [124].



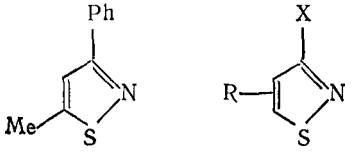
(129)

Аналогично рассмотренному выше протекает протонный обмен в метильных заместителях изотиазола: метильные группы в положении 5 депротонируются быстрее, чем в положении 3, а в 4-метильной группе обмен практически не происходит.

20.1.4.6. Радикальные реакции

При фотолизе 5-иодизотиазолов образуются 5-радикалы, которые могут внедряться в замещенные бензолы (выходы от низких до средних), причем отношение образующихся *мета*-изомеров к *орто*- и *пара*-изомерам ниже, чем при реакциях фенильных радикалов с теми же субстратами [63, 126]. К 5-изотиазолильным радикалам приводит также разложение диазониевых солей [127, 128]. Подобно 5-изотиазолильным радикалам внедряются и 4-изотиазолильные радикалы [63, 126].

Фенильные радикалы, генерируемые термическим разложением бензоилпероксида, образуют с изотиазолом 3-, 4- и 5-фенилизотиазолы в соотношении 47 : 9 : 44. 3- и 4-Метилизотиазолы дают продукты замещения в положение 5, а 5-метилизотиазол образует 3-фенилзамещенное (**266**) [127, 128].



(266)

(267) X = Me

(268) X = CO_2H

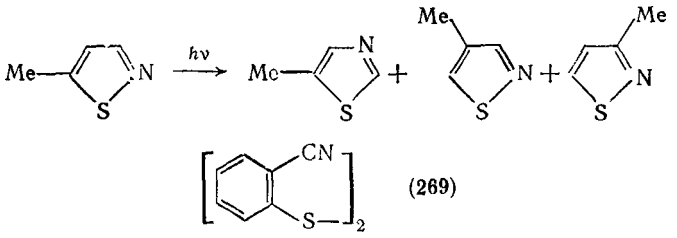
20.1.4.7. Восстановление и окисление

Изотиазольное кольцо устойчиво к действию окислителей и восстановителей, включая смесь азотной и серной кислот, перманганат калия и хромовую кислоту. Например, при реакции соединения (**267**) с оксидом хрома(VI) в серной кислоте образуется кислота (**268**).

20.1.4.8. Фотохимические реакции

Основной фотореакцией является изомеризация (схема 130), при которой выходы изомеров возрастают с увеличением полярности растворителей, что подтверждает цвиттер-ионный тип интермедиатов, предложенный для фотолиза тиазолов и оксазолов [14].

4-Фенилизотиазол устойчив в некоторых фотохимических реакциях [14]. При фотолизе 1,2-бензизотиазола получается соединение (**269**), а 2,1-бензизотиазол подвергается фотохимическому обессериванию с раскрытием кольца [14].

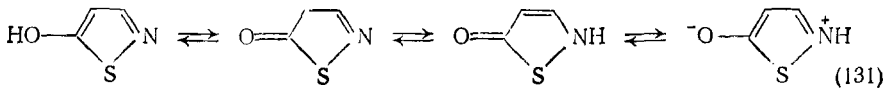


(130)

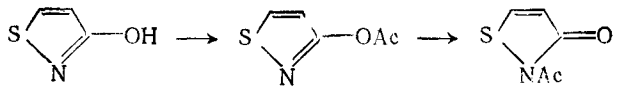
(269)

20.1.4.9. Реакции с участием заместителей

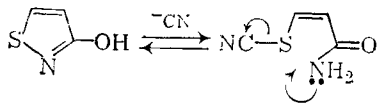
Показано, главным образом с помощью УФ-спектроскопии, что в неполярных растворителях 3-гидроксиизотиазол существует в гидроксиформе, а в растворителях с высокой диэлектрической постоянной — в кетоформе [63, 126]. В случае 5-гидроксиизотиазола в равновесии находится ряд структур (схема 131), причем кетоформы преобладают в твердом состоянии, а в растворе их вклад невелик. Возможно, что 4-бром-5-гидрокси-3-метилизотиазол существует главным образом в NH-форме с небольшой примесью цвиттер-ионной формы [124]. 3-Гидрокси-5-фенилизотиазол существует в гидроксиформе даже в метаноле [124]. Метилирование 3-гидроксиизотиазола диазометаном приводит к *N*-метилизотиазолинону-3; такое направление реакции определяется скоростью интерконверсии гидрокси- и кетоформ и относительными скоростями реакции этих форм [123]. Подробно изучено ацилирование 3-гидроксиизотиазола [129]. В кинетически контролируемом процессе ацилхлориды и триэтиламин дают в апротонных растворителях 3-ацилоксизамещенные (схема 132). При стоянии в результате межмолекулярной перегруппировки (как показано при изучении миграции ацила в опытах со смесями ацилоксизамещенных) получается *N*-ацилированный продукт, причем легкость его образования зависит от объема ацильной группы. В результате атаки 3-гидроксиизотиазола цианид-ионом при pH 0—5,5 (схема 133) образуется *цис*-3-тиоцианакриламид; обнаружен и другой путь достижения этого равновесия, проходящий через амидный *N*-анион [130] и являющийся обратным синтезу 3-гидроксиизотиазола. 3-Гидроксиизотиазол имеет более выраженный фенольный характер, чем 5-гидроксиизотиазол [6в]. 3-Гидрокси-2,1-бензизотиазол существует главным образом в кетоформе [68, 126].



(131)



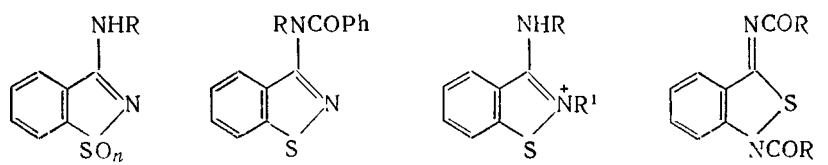
(132)



(133)

Многие 3- и 5-меркаптоизотиазолы и соответствующие сульфиды получены прямым синтезом или с помощью реакций нуклеофильного замещения [124]. Диазотирование 5-аминоизотиазолов и последующее превращение в условиях реакции Зандмейера также приводят к 5-меркаптопроизводным. Натриевые соли 5-меркаптоизотиазолов легко алкилируются и далее могут быть превращены в 5-сульфинил- или 5-сульфонилпроизводные. Все 3-меркапто-1,2-бензизотиазолы, которые формально способны к таутомерии, алкилируются только по атому азота.

3-, 4- и 5-Аминоизотиазолы могут диазотироваться [63, 126]. Некоторые 3- и 4-аминоизотиазолы дают диазониевые соли в растворе, а также твердые тетрафторбораты, которые можно выделить. Подобным образом диазотируются и 5-аминоизотиазолы, но при наличии электроноакцепторного заместителя в положении 4 образуются устойчивые нитрозамины. 3-Аминоизотиазолы существуют в аминоформе и отличаются меньшей основностью, чем 5-аминопроизводные [123]: значения pK_a 3-, 4- и 5-аминоизотиазолов составляют соответственно 2,49, 3,58 и 2,70, т. е. они ведут себя как слабые амины [124]. Некоторые 3-амино-1,2-бензизотиазолы окисляются азотной кислотой или пероксидом водорода с образованием соответственно оксидов (**270**) и (**271**) [63, 126]. При ацилировании 3-амино-1,2-бензизотиазолы дают продукты типа (**272**), при алкилировании — четвертичные соли (**273**). 3-Амино-1,2-бензизотиазолы существуют в таутомерном равновесии с 3-иминоизомерами. Диазотирование 3-амино-1,2-бензизотиазола приводит к образованию продукта (**269**) [63, 126]. При диазотировании 3-амино-2,1-бензизотиазолов образуются диазониевые соли, которые могут использоваться в синтезе азокрасителей. Ацилирование 3-амино-2,1-бензизотиазола приводит к диацилзамещенному (**274**).



(270) $n = 1$
(271) $n = 2$

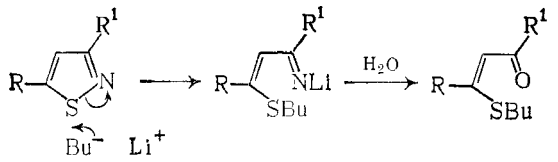
(272) (273) (274)

Карбанион, который 5-метилизотиазол образует по метильной группе, достаточно реакционноспособен, чтобы конденсироваться с *м*-нитробензальдегидом, хотя для конденсации с бензальдегидом он недостаточно активен [122]. Нитрогруппа в положении 4 увеличивает реакционную способность метильной группы в положении 5. Метильные группы в положениях 3 и 4 значительно менее активны. Галогенирование боковой цепи протекает легко [124].

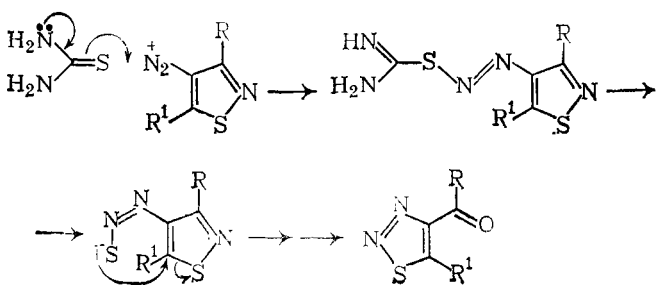
Изотиазолкарбоновые-3 и -5 кислоты легко декарбоксилируются, а 4-карбоксизамещенные более устойчивы. Карбоновые кислоты могут быть получены при окислении метилзамещенных [124]. Формильные группы в положения 3 и 4 можно ввести с помощью ряда реакций, например гидролизом дигалогенпроизводных или из соединений Рейссерта, образующихся из карбоновых кислот. 5-Формилизотиазолы можно получить из 5-циано-, 5-литий- и 5-алкоксикарбонилпроизводных [124, 125]. Описано большое число синтезов 5-ацилизотиазолов [124, 125].

20.1.4.10. Реакции раскрытия цикла; перегруппировки

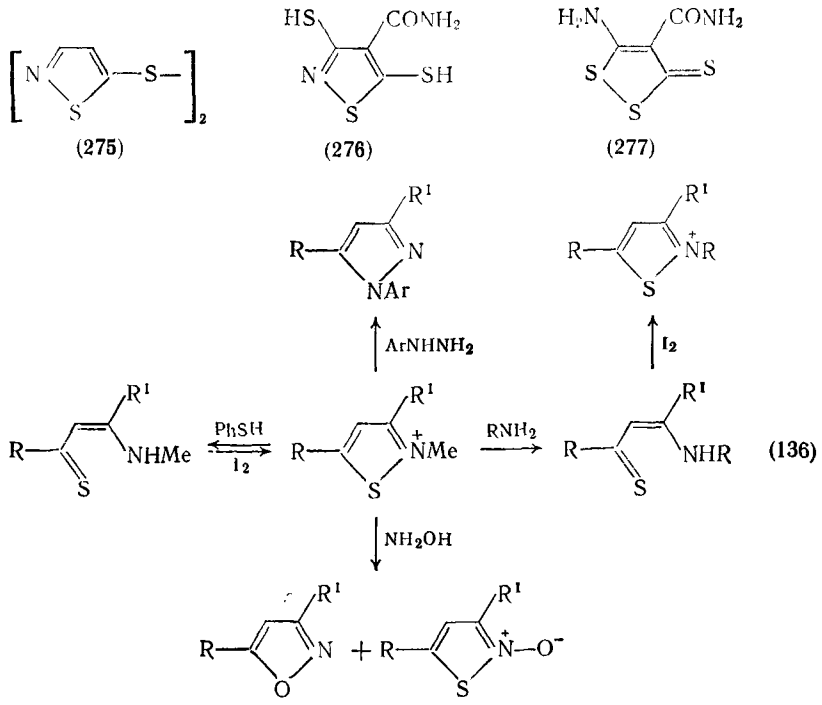
Изотиазолы обычно стабильны в широком диапазоне условий. Например, 5-литийизотиазолы доступны и являются удобными интермедиатами в различных синтезах (см. разд. 20.1.4.12), напротив, цикл 3-метил- и 3,5-диметилизотиазолов расщепляется под действием бутиллития (схема 134) [125]. Производные изотиазол-4-диазония при нуклеофильной атаке тиомочевины на диазониевую группу могут быть превращены в 1,2,3-тиадиазолы (схема 135) [63, 124, 126]. Однако соединение с диазониевой группой в положении 5 дает дисульфид (**275**). При выдерживании в этаноле или кислоте 3,5-димеркаптопроизводное (**276**) превращается в соединение (**277**) [124]. В четвертичных производных цикл расщепляется легче (схема 136) [5, 8].



(134)



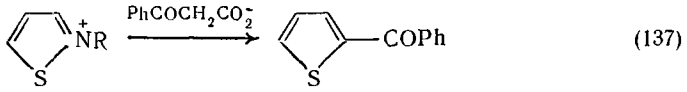
(135)



(275) (276) (277)

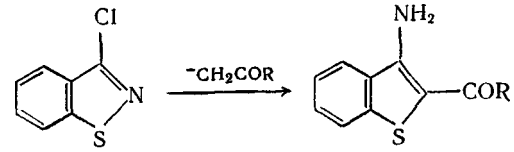
(136)

Образование тиофена (схема 137) можно рассматривать как нуклеофильную атаку по атому серы с последующей рециклизацией. Известны и другие продукты перегруппировки, образование которых можно объяснить первоначальной атакой преимущественно по положению 5, а не по положению 3 [63, 126].

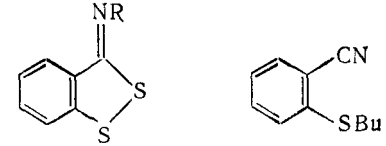


(137)

3-Хлор-1,2-бензизотиазолы и их четвертичные соли легко подвергаются нуклеофильной атаке, которая, как видно из реакции с карбанионами (см., например, схему 138), обычно протекает с расщеплением кольца [131]. При взаимодействии с цианидом натрия 3-хлор-1,2-бензизотиазол превращается в ди(2-цианофенил)дисульфид (**269**), образующийся в результате нуклеофильной атаки по атому серы [101], хотя с другими нуклеофилами могут быть получены продукты замещения, например 3-алкокси- и 3-амино-1,2-бензизотиазолы. При действии тиоуксусной кислоты 3-хлор-1,2-бензизотиазол превращается в соединение (**278**), а соли алкил-1,2-бензизотиазолия — в соединение (**279**). Взаимодействие с бутиллитием протекает так же, как и с некоторыми изотиазолами, и приводит к сульфиду (**280**) [63, 126]. Известны и другие реакции расщепления кольца [63, 126].



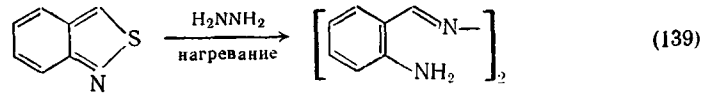
(138)



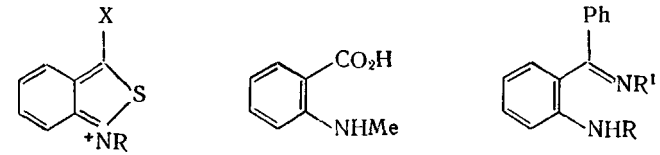
(278) R=Ac
(279) R=Alk

(280)

В отличие от 2,1-бензизоксазола, который быстро расщепляется холодным разбавленным раствором щелочи, 2,1-бензизотиазол устойчив к действию даже горячей водной щелочи. Однако гидразин вызывает нуклеофильное расщепление (схема 139). Четвертичные соли более реакционноспособны, причем соли типа (**281**) взаимодействуют с хлороводородной кислотой с образованием продукта (**282**), а соли (**283**) при реакции с аминами R^1NH_2 превращаются в соединения (**284**) [94].



(139)

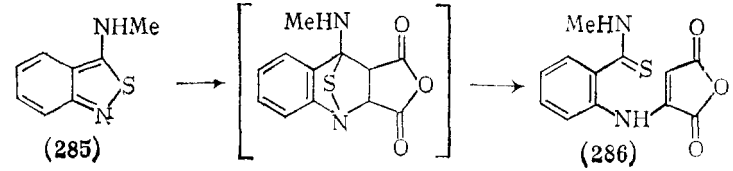


(281) R = Alk, X = NHMe
(283) R = Alk, X = Ph

(282)

(284)

При попытках ввести 2,1-бензизотиазолы в реакции Дильса — Альдера также наблюдалось расщепление кольца; так, взаимодействие соединения (**285**) с малеиновым ангидридом с промежуточным образованием бициклического интермедиата приводит к продукту (**286**) (схема 140) [63, 126].

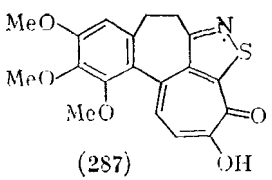


(285) (286)

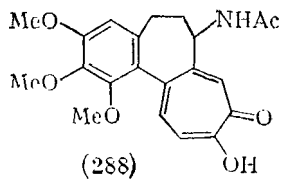
(140)

20.1.4.11. Использование в качестве синтонов

Вероятно, наиболее хорошо известно использование изотиазолов в синтезе колхицина по Вудварду, ключевая стадия которого представляет собой десульфуризацию и ацилирование соединения (287) с образованием продукта (288) [124].



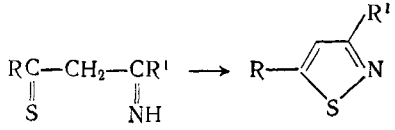
(287)



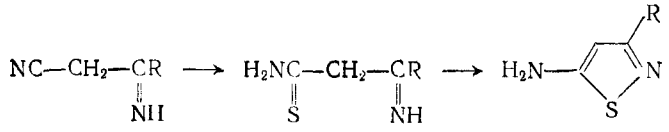
(288)

20.1.4.12. Методы получения

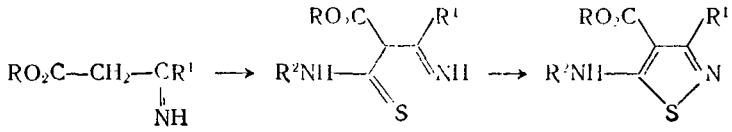
Наиболее важная группа синтезов изотиазолов включает циклизацию соединений, содержащих фрагмент N—C—C—C—S. Изотиазолы могут быть получены окислительной циклизацией β-тиоиминов с использованием пероксикислот, галогенов, хинонов, серы и других окислителей (схемы 141, 142) [123, 124]. В одной из модификаций этого метода [122, 132] β-иминоэфиры и β-иминонитрилы превращают в содержащие фрагмент N—C—C—C—S интермедиаты, которые далее циклизуются (схемы 143, 144). В родственном синтезе оксазолы восстанавливают до енаминокетонов, которые для циклизации в изотиазолы обрабатывают пентасульфидом фосфора и хлоранилом (схема 145) [124]. Этот удобный путь позволяет получить ряд изотиазолов [6в].



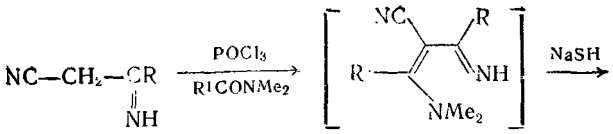
(141)



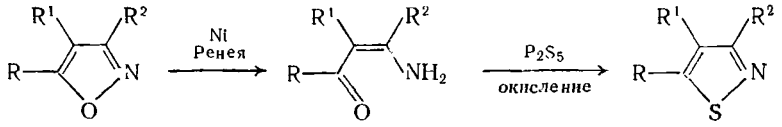
(142)



(143)

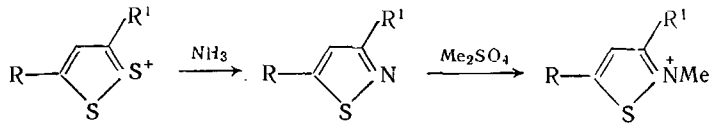


(144)

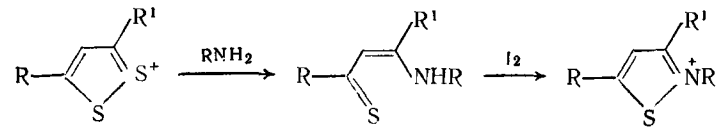


(145)

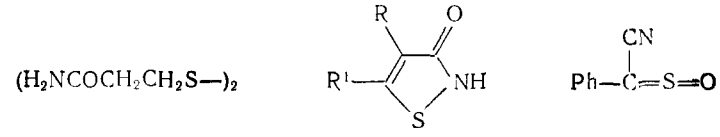
Соли 1,2-дитиолия при обработке аммиаком или аминами образуют ди- и тризамещенные изотиазолы и их соли (схемы 146, 147), в том числе 3-меркапто- и 3-аминосоединения [123—125]. Дисульфиды (289), получаемые из β-меркаптоамидов, циклизуются при действии хлора, образуя 4-изотиазолиноны-3 (290), при алкилировании которых с хорошими выходами получаются *N*-замещенные продукты. Синтез с использованием фрагмента N—C—C—C—S включает реакции фенилацетонитрила с диалкилсульфитами, приводящие к интермедиатам (291), которые реагируют с другой молекулой фенилацетонитрила с образованием 4,5-дифенилизотиазолонов-3 (292) [31, 63]. Изотиазолы могут быть получены также из β-меркаптоакрилонитрилов и родственных соединений; так, например, из соединения (293) получен продукт (294) (схема 148). Возможный механизм этой реакции показан в схеме (149) [124].



(146)



(147)

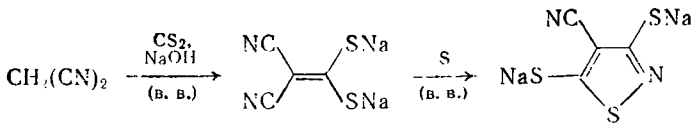


(289)

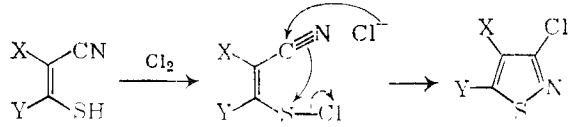
(290) R = R¹ = H

(292) R = R¹ = Ph

(291)

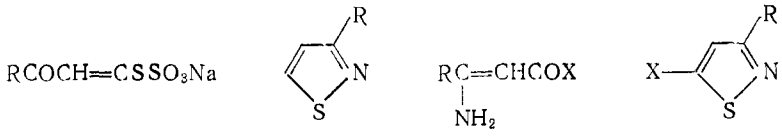


(293) (294) (148)



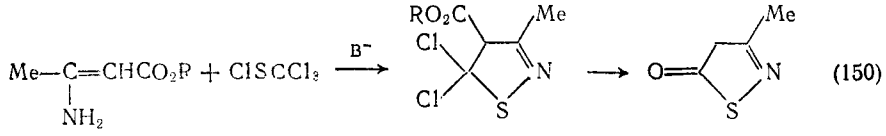
(149)

Известны несколько путей получения изотиазолов из ацетиленовых соединений: реакция ацилацетиленов с тиосульфатами, приводящая к интермедиатам (**295**), которые далее циклизуются аммиаком в 3-замещенные изотиазолы (**296**), а также родственные синтезы из пропиналя с замыканием цикла под действием тиогидроксиламин-*S*-сульфоната калия или тиоцианата натрия (первый реагент даст изотиазол с выходом 90 %) [124]. Описаны пути получения изоселеназолов, включающие циклизацию фрагмента N—C—C—C—Se [123].



(**295**) (**296**) (**297**) X = R¹ или OR² (**298**)

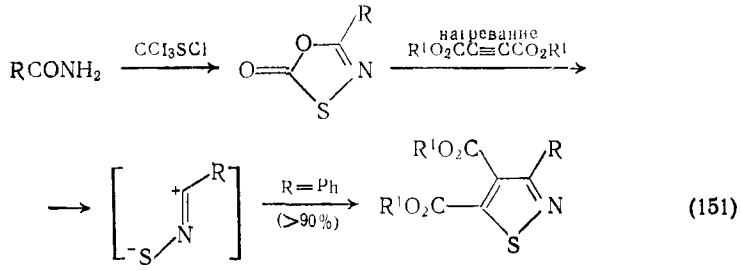
Пути синтеза, при которых происходит соединение фрагментов N—C—C и C—S, основаны на использовании тиофосгена и трихлорметилсульфенилхлорида, являющихся источником фрагмента C—S. Например, тиофосген и енаминокетоны или енаминоэфиры (**297**) дают изотиазолы (**298**) [124, 133], в то время как действие трихлорметилсульфенилхлорида в присутствии основания приводит к 5-гидроксиизотиазолам (схема 150) [63].



(150)

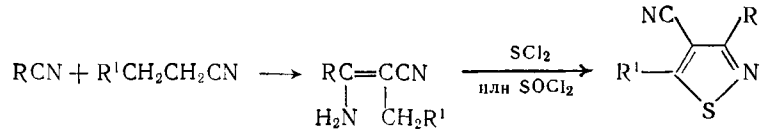
Пути синтеза из фрагментов C—N—S и C—C применяются реже, чем другие методы. При этом используют нестойкие нитрилсульфиды, которые вступают с ацетиленами в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (схема 151). Указанные реакции аналогичны значительно более широко применяемому пути синтеза

изоксазолов через нитрилоксиды. Несимметрично замещенные ацетилены могут давать смеси изомерных изотиазолов [126, 134].



(151)

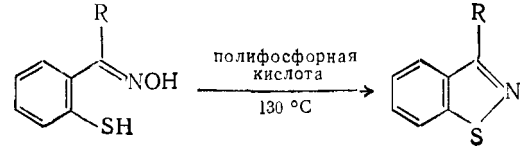
Примером синтеза изотиазолов из фрагментов C—C—C—N и S (синтез Дейкина — Уэста) служит реакция α-аминокетонов с тионилхлоридом или монохлоридом серы, приводящая к 4-гидроксиизотиазолам [126]. Современные синтезы того же типа включают реакции енаминонитрилов с этими реагентами (схема 152), при которых образуются 4-цианоизотиазолы, что делает доступными и изотиазолкарбоновые-4 кислоты, хотя часто циклизация протекает с плохими выходами [126].



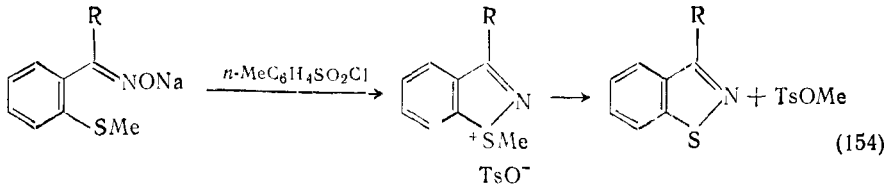
(152)

Наконец, следует упомянуть простой синтез изотиазолов, описанный Хабенеттом: пиролиз олефинов (например, пропена) в присутствии диоксида серы и аммиака над катализатором (например, оксидом алюминия), приводящий к монометил- и диметилизотиазолам [122, 123].

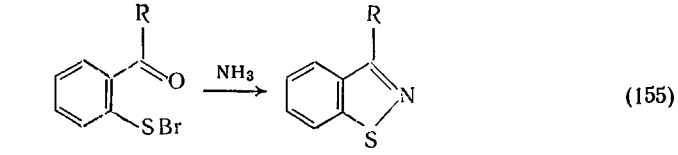
1,2-Бензизотиазолы часто получают из оксимов *о*-меркаптобензальдегидов и -фенилкетонов (схема 153), а также из их производных (схемы 154, 155) [125]. Другой хороший метод включает окислительную циклизацию аминотиолов (**299**) с такими реагентами, как иод — иодид калия — гидроксид натрия или трикалийгексацианоферрат — гидроксид натрия [125], и приводит к ряду замещенных продуктов. Тиозатин (**300**) при обработке аммиаком и пероксидом водорода превращается в 1,2-бензизотиазолкарбоксамид-3 [125].



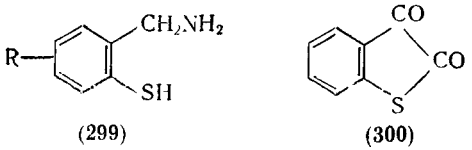
(153)



(154)



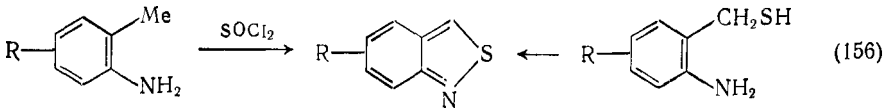
(155)



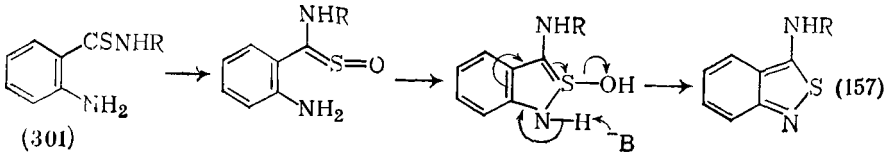
(299)

(300)

2,1-Бензизотиазолы могут быть получены тионированием соответствующих 2,1-бензизоксазолов при действии пентасульфида фосфора [125]. Их получают также взаимодействием толуидинов с тионилхлоридом [135] или с помощью общего удобного метода из *о*-амино-α-толуолтиола (схема 156) [125]. Важным общим путем получения 3-амино-2,1-бензизотиазолов является окисление пероксидом водорода *о*-аминотиобензамидов (**301**), протекающее, возможно, через промежуточные сульфины (схема 157) [125]. Известны пути получения 2,1-бензизотиазолов, основанные на восстановлении *о*-нитро-α-толуолтиола, *о*-нитротиобензамидов и родственных соединений [125]. В первом синтезе 3-гидрокси-2,1-бензизотиазола (**303**) использована реакция изатового ангидрида (**302**) с гидросульфидами металлов [20].

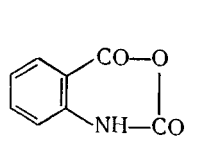


(156)

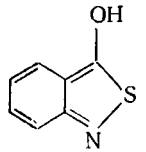


(157)

(301)



(302)



(303)

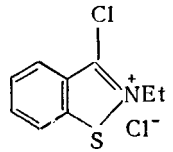
20.1.4.13. Металлирование

Литирование изотиазолов происходит преимущественно в положение 5, если оно свободно [123, 133]. При этом следует учитывать возможность нуклеофильной атаки алкильного аниона по атому серы, как это имеет место в случае бутиллития. Так, 4-метилизотиазол превращается преимущественно в 5-литийзамещенное, однако в некоторой степени идет литирование положения 3 (что приводит к расщеплению кольца). 5-Литийпроизводные легко подвергаются галогенированию, алкилированию, карбоксилированию. 4-Нитроизотиазолы не дают 5-литий-4-нитроизотиазолов. 5-Галогенизотиазолы превращаются в 5-литийзамещенные, а примеры реагирующих подобным образом 4-галогенизотиазолов очень редки [124]. Следует отметить, что при обработке бутиллитием 4-галогенизотиазолы могут давать 4-галоген-5-литийизотиазолы.

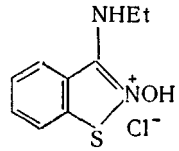
Примером ацетоксимеркурирования является реакция 4-нитроизотиазола с ацетатом ртути в уксусной кислоте, приводящая к 5-ацетоксимеркурпроизводному (количественно), при реакции которого с бромом получается 5-галогенизотиазол [124].

20.1.4.14. *N*-Оксиды

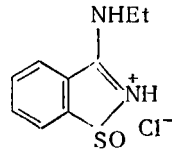
Четвертичная соль (**304**) при действии гидроксиламина превращается в гидрохлорид *N*-оксида (**305**) [123, 126]. Эта соль имеет ограниченную устойчивость, но растворима в воде. Ее можно также получить при обработке пероксикислотой 3-амино-1,2-бензизотиазолов. По способности восстанавливаться трихлоридом фосфора в циклическую систему, не содержащую кислорода, она напоминает *N*-оксиды пиридинов. В результате интересной перегруппировки в муравьиной кислоте гидрохлорид *N*-оксида (**305**) дает *S*-оксид (**306**).



(304)



(305)

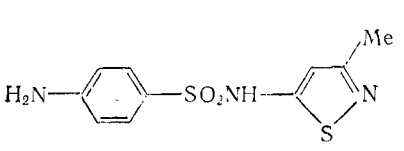


(306)

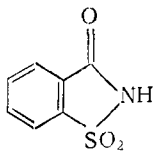
20.1.4.15. Биологическая активность; применение

Сульфазомизол (**307**) является противомикробным средством [123]; в результате интенсивного изучения были созданы антибиотики — замещенные 3-, 4- и 5-изотиазолилпенициллины и -цефалоспорины [125]. Известны данные об анальгетической, антипиретической, антигельминтной, фунгицидной, гербицидной, инсектицидной и других видах активности изотиазолов [123, 125]. Оксимы

(изотиазолин-3)- и (изотиазолил-5)ацетальдегидов применяют при отравлениях фосфорорганическими соединениями (например, зарином или параоксоном) [126]; некоторые изотиазолы использовали в качестве гипертензивных агентов короткого действия.



(307)

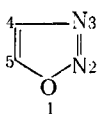


(308)

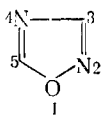
1,2-Бензизотиазолы изучены в качестве анестезирующих препаратов и селективных фитоцидов [126]. Некоторые (1,2-бензизотиазолил-3) уксусные кислоты исследованы как регуляторы роста и развития растений. Обобщены и многие другие направления их использования [125]. Возможно, наиболее хорошо известным производным 1,2-бензизотиазолов является 3-оксо-2,3-дигидробенз[*d*]-изотиазолдиоксид-1,1 — сахарин (308) [136].

20.1.5. ОКСАДИАЗОЛЫ

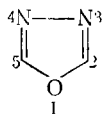
Возможны четыре изомерных оксадиазола: 1,2,3- (309), 1,2,4- (310), 1,3,4- (311) и 1,2,5-оксадиазолы (312). Циклические системы типа (310) были названы азоксимами, а 1,2,5-оксадиазолы (312) обычно называют фуразанами. Возможными бензаннелированными аналогами являются 1,2,3-бензоксадиазол (313) и 2,1,3-бензоксадиазол (314), известный как бензофуразан. В монографии [95] обсуждена возможность существования систем (309) и (313), однако все твердо установленные 1,2,3-оксадиазольные системы имеют строение сиднонов. Главная группа производных, *N*-оксиды 1,2,5-оксадиазолов (315) (фуроксаны) и родственные бензофуроксаны (316), рассмотрены отдельно.



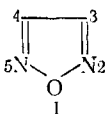
(309)



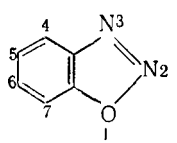
(310)



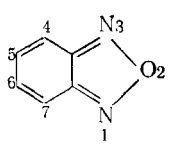
(311)



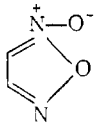
(312)



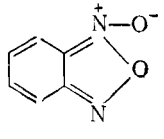
(313)



(314)



(315)



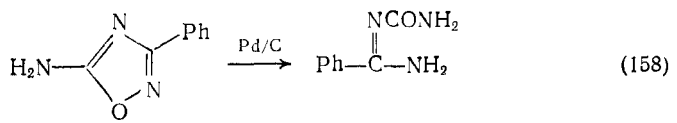
(316)

20.1.5.1. 1,2,4-Оксадиазолы [5, 68, 95, 137, 138]

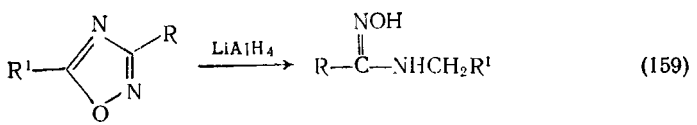
1,2,4-Оксадиазолам посвящен исчерпывающий обзор [138]. Родоначальное соединение этого ряда (310) является относительно неустойчивой жидкостью, образует комплексы с ионами тяжелых металлов [138]. Более устойчивы 3- и 5-производные [6в], а некоторые 3,5-дизамещенные 1,2,4-оксадиазолы не реагируют даже с концентрированными кислотами [95, 138]. Они могут быть устойчивы и к нагреванию. Согласно теоретическим расчетам [138] эта система по энергии резонанса близка к бензолу [95].

Физические и спектральные свойства оксадиазолов рассмотрены в обзоре [138]. По данным УФ-спектроскопии 3- и 5-фенил-1,2,4-оксадиазолов (238 и 250 нм, соответственно) и 3,5-дифенилзамещенного (245 нм) гетероцикл можно рассматривать как сопряженный диен. В спектре ЯМР сигналы протонов Н-3 и Н-5 находятся в более слабом поле по сравнению с сигналами бензола (δ 8,7 и 8,2 для соединения **310**). Изучение масс-спектров 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов показало, что доминирующие процессы распада включают фрагментацию по связям: (а) О-1—N-2 и N-4—С-5 (б) С-3—N-4 и О-1—С-5. Основное расщепление ряда арилпроизводных происходит по типу (б), т. е. по типу ретро-1,3-циклоприсоединения [138, 139]. Отмечено сходство масс-спектрометрического и термического распадов дифенил-1,2,4-оксадиазола [138].

Восстановление в оксадиазолины и оксадиазолидины, по-видимому, невозможно. Многие восстанавливающие агенты вызывают расщепление цикла. В системе цинк — хлороводородная кислота образуется бензонитрил, а каталитическое восстановление часто приводит к расщеплению связи N—O (схема 158). Алюмогидрид лития вызывает расщепление связи С—О (схема 159) [138].



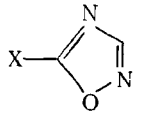
(158)



(159)

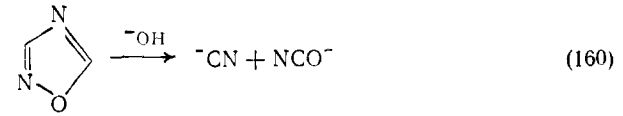
Из-за неустойчивости в водных растворах щелочей и кислот, что особенно характерно для незамещенного 1,2,4-оксадиазола, проведение электрофильных реакций затруднено. Многие замещенные 1,2,4-оксадиазолы не склонны к таким превращениям, по-видимому, из-за низкой ароматичности [138]. Однако меркурирование 3-метил-1,2,4-оксадиазола приводит к соединению (317), которое реагирует с галогенами, образуя 5-галогензамещенный продукт (318) [6в]. С бромом реакция не идет [95]. Нитрование

3- или 5-арил-1,2,4-оксадиазолов происходит не в азольном кольце, а направляется в арильные заместители [138].

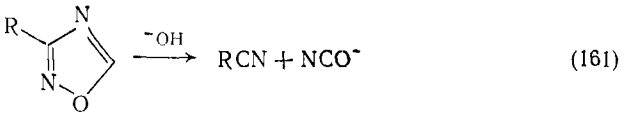


(317) X = HgCl
(318) X = Hal

Нуклеофильные реакции могут приводить к расщеплению цикла [6в, 140] (схемы 160, 161). Однако известны многие примеры нуклеофильного замещения в положениях 3 и 5. Например, атом хлора замещается амино-, гидрокси- и алкоксигруппами [138]. Относительно бóльшая чувствительность к нуклеофильному замещению положения 5 по сравнению с положением 3 проявляется в большей легкости замещения 5-трихлорметильной группы на гидроксигруппу [135]. Обнаружена относительная легкость обмена водорода в кольце оксадиазолов и в метильных заместителях [138]. Изотопный обмен водорода в метильной группе 5-метил-3-фенил-1,2,4-оксадиазола происходит быстрее, чем в положении 5 3-фенил-1,2,4-оксадиазола.



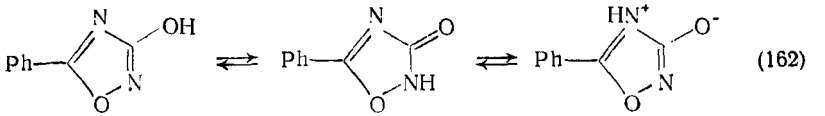
(160)



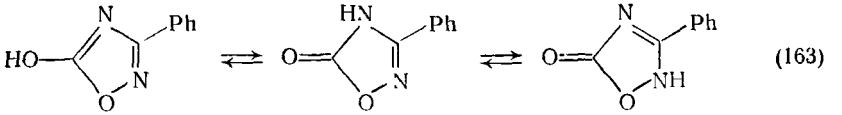
(161)

Многие превращения функциональных групп в 1,2,4-оксадиазолах сравнимы с реакциями, известными из химии ароматических соединений, однако реакции заместителей в положениях 3 и 5 могут протекать по-разному. Положение кето-енольного равновесия для 3- и 5-гидроксизамещенных оксадиазолов различно (схемы 162, 163): у первого преобладает гидроксиформа, у второго — кетоформа, хотя на положение равновесия оказывают влияние и растворители [138]. При действии диазометана образуются *O*- и *N*-4-метилзамещенные, в то время как при использовании других метилирующих агентов возможно *N*-метилирование [138]. 5-Аминозамещенные существуют в аминоформе, как и 5-аминоизоксазолы. Алкоксикарбонильные группы устойчивы, но карбоксигруппа в положении 3 склонна к декарбоксилированию. Литирование 5-метил-3-фенил-1,2,4-оксадиазола приводит к ожидаемому литиевому производному по метильной группе, которое реагирует обычным образом, например с диоксидом углерода. При обработке 3-метил-5-фенил-1,2,4-оксадиазола *н*-бутиллитием (схема 164) [138] нуклеофильная атака направляется

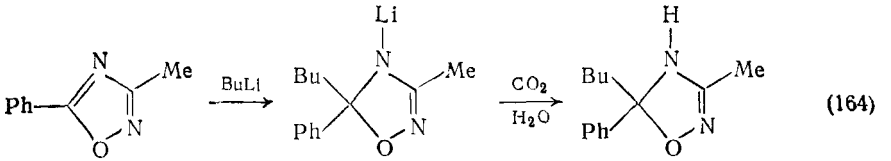
в положение 5. Метильная группа в положении 5 конденсируется с альдегидами в присутствии хлорида цинка.



(162)

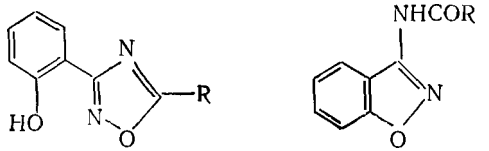


(163)

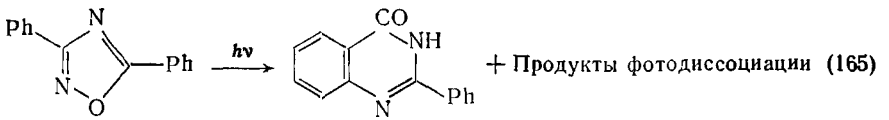


(164)

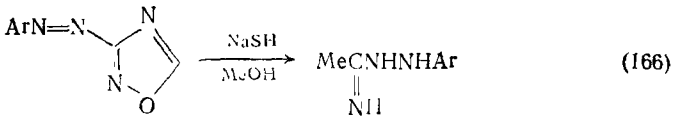
Весьма распространены реакции расщепления цикла [138]. Например, 3-замещенный 1,2,4-оксадиазол (**319**) в присутствии основания обратимо превращается в 1,2-бензизоксазол (**320**). Фотохимическое разложение 3,5-дифенил-1,2,4-оксадиазола в эфире приводит к *N*-бензоилбензамидину через расщепление по связи N—O (эфир поставляет дополнительные атомы водорода). Могут также происходить фотохимическое расщепление и перегруппировка (схема 165), возможно после первоначального расщепления связи N—O [14]. Возможен и другой тип восстановительного расщепления цикла (схема 166) [135]. Ряд превращений кольца 1,2,4-оксадиазола (см. схему 112) приводит к 1,2,3- и 1,2,4-триазолам, 1,2,5-оксадиазолам, имидазолам, бензизоксазолам и 1,2,4-тиадиазолам [138].



(319) (320)

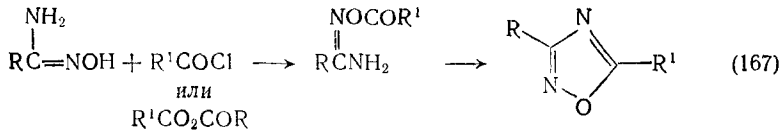


+ Продукты фотодиссоциации (165)

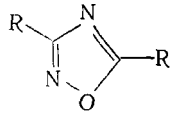


(166)

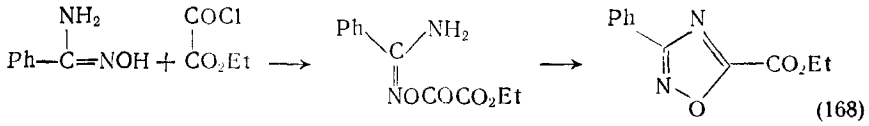
Ключевыми предшественниками для синтеза ряда 1,2,4-оксадиазолов являются амидоксимы (схема 167) [95, 138], получаемые из хлороксимов или из нитрилов и гидрохлорида гидроксиламина. Реакции амидов с амидоксимами тоже дают хорошие выходы. Симметрично дизамещенные 1,2,4-оксадиазолы (**321**) могут быть получены нагреванием соответствующим образом замещенных амидоксимов с карбоновыми кислотами. Видоизменения этого процесса приводят к 5-этоксикарбонил- [95, 135], 5-меркапто- и 5-амино-1,2,4-оксадиазолам (схемы 168—170).



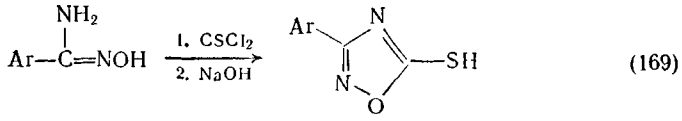
(167)



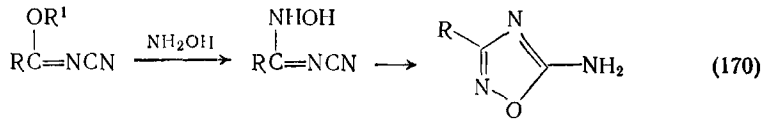
(321)



(168)

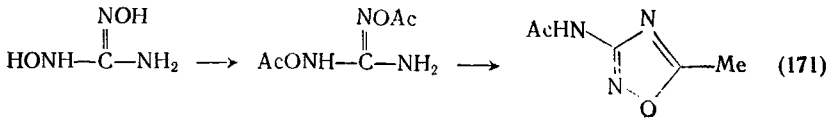


(169)

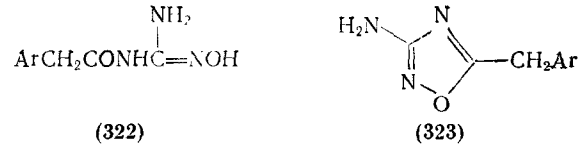


(170)

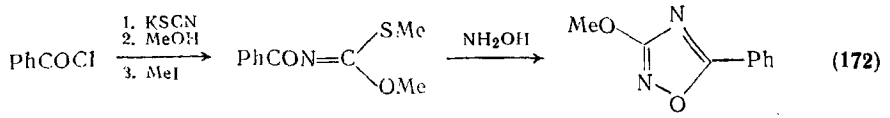
3-Аминопроизводные получают по методу, показанному в схеме (171), а также путем циклизации соединения (**322**) в присутствии гидроксида калия, приводящей к 3-аминооксадиазолу (**323**) [141]. Осуществлен синтез 3-алкокси- и 3-алкилтио-5-аминозамещенных (схемы 172, 173) [142]. Алкил- и арилгуанидины могут быть с высокими выходами превращены в дизамещенные 1,2,4-оксадиазолы (схема 174) [139]. Дизамещенные 1,2,4-оксадиазолы могут быть получены из 1,2-диоксимов [95].



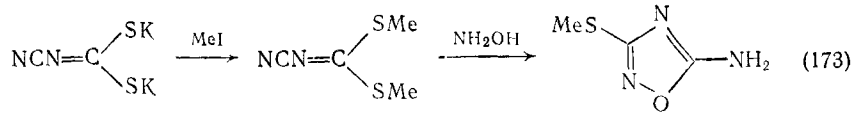
(171)



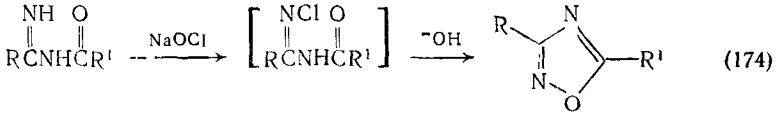
(322) (323)



(172)

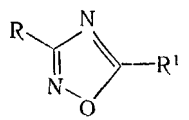


(173)



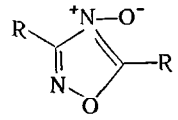
(174)

1,2,4-Оксадиазолы получают с помощью реакции 1,3-циклоприсоединения из нитрилоксидов [138]. Последние можно вводить в реакцию с простыми нитрилами [27]; при реакции нитрилоксидов с тетрацианэтиленом с высоким выходом получается продукт (**324**), а из него — 3-замещенные 1,2,4-оксадиазолы (**325**) [143]. При нагревании в присутствии кислот или оснований нитрилоксиды могут конденсироваться с образованием симметрично дизамещенных N-оксидов (**326**) [6в]. Соединение (**326**; R = Ph) получают также обработкой HCl аммониевой соли бензонитрозоловой кислоты PhC(NO)=NOH [85]. *N*-Оксиды могут быть деоксигенированы с помощью PCl_5 или цинком в уксусной кислоте.



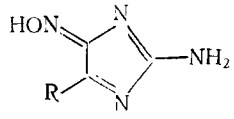
(**324**) $R^1 = -C(CN)=C(CN)_2$

(**325**) $R^1 = H$

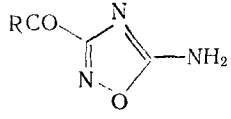


(**326**)

Другие пути получения 1,2,4-оксадиазолов включают катализируемую кислотой перегруппировку нитрозоимидазолов (**327**) в кетоны (**328**) по пути, родственному известному превращению пирролов в изоксазолы [144]. Опубликован обзор по многим другим путям получения этих соединений [138].



(**327**)



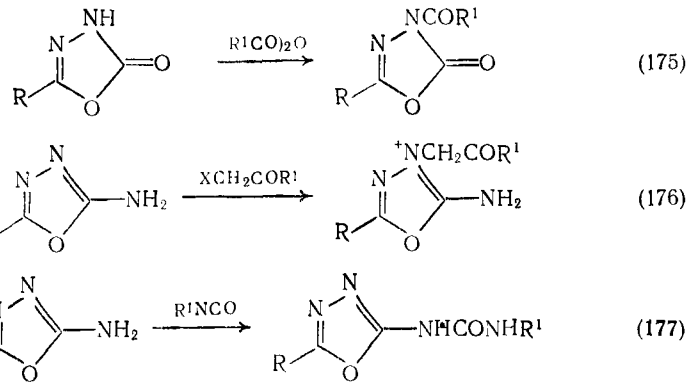
(**328**)

1,2,4-Оксадиазолы интенсивно используются в медицине и агрохимии, в текстильной промышленности, производстве полимеров, а также как фотосенсибилизаторы, могут применяться в качестве оптических отбеливателей, обычно вместе с 1,3,4-изомерами и 1,3,4-тиадиазольными аналогами [145].

20.1.5.2. 1,3,4-Оксадиазолы [6в, 95, 144, 146, 147]

Хотя ароматические свойства 1,3,4-оксадиазолов очевидны, они химически чрезвычайно лабильны. Родоначальное соединение (311) представляет собой жидкость с т. кип. 150 °С. УФ-Спектры замещенных 1,3,4-оксадиазолов напоминают спектры производных бензола [147]. Спектральным и физическим свойствам посвящены обзоры [146, 147].

Электрофильное введение функциональных групп (например, нитро- или сульфогрупп) в ядро для рассматриваемых соединений не характерно. Однако электрофильное замещение происходит в арильных заместителях. Галогенирование также протекает с трудом, но 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолы образуют с галогенами комплексы [146]. Для гидрокси-, меркапто- и амино-1,3,4-оксадиазолов известен ряд реакций алкилирования и ацилирования по атому азота гетероцикла (см., например, схемы 175, 176) и по потенциально таутомерной функциональной группе (схема 177) [147].



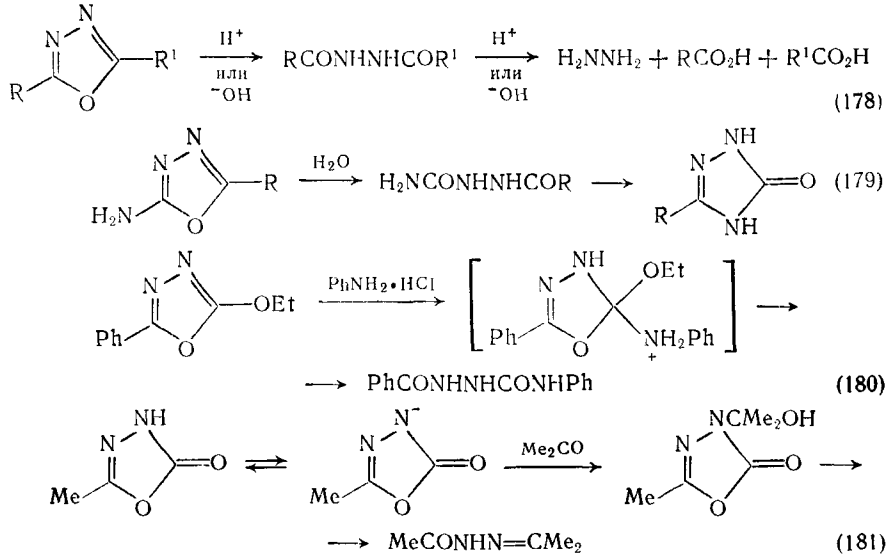
(175)

(176)

(177)

Для 1,3,4-оксадиазолов реакции нуклеофильного замещения не характерны, и в известных примерах, включая замещение метилсульфонильной группы действием аммиака, выходы низки [147]. Многие нуклеофильные реагенты вызывают расщепление цикла, зависящее от электронной плотности в положениях 2 и 5. Продукты кислотного и основного гидролиза показаны в схеме (178). Арилзамещенные 1,3,4-оксадиазолы обычно менее чувствительны к действию кислот, чем алкилзамещенные. Минеральные кислоты, даже концентрированные азотная и серная кислоты, не действуют

на гетероцикл 2,5-дифенил-1,3,4-оксадиазола, а в случае 5-фенил-2-алкоксикарбонилпроизводных происходит расщепление цикла. 2-Алкил-5-арилпроизводные легко расщепляются минеральными кислотами с образованием гидразидов дикислот. Кислотный гидролиз 1,3,4-оксадиазолов, вероятно, начинается с протонирования по атому азота, за которым следует нуклеофильная атака. Чрезвычайно устойчивые к термолизу 2,5-бис(перфторалкил)-1,3,4-оксадиазолы легко расщепляются кислотой или основанием (см. схему 178), а с аминами дают производные 1,2,4-триазолов. При действии нуклеофильных агентов на 2-амино-1,3,4-оксадиазолы также образуются продукты расщепления цикла, которые часто циклизуются в триазолы (схема 179). Другие процессы нуклеофильного расщепления и рециклизации рассмотрены в обзоре [147]. Если 1,3,4-оксадиазол кватернизован по атому азота цикла, то расщепление цикла происходит в очень мягких условиях гидролиза; рециклизация приводит к образованию амино-4-арилимидазолинонов-2. 5-Гидрокси- и 5-меркаптопроизводные также претерпевают расщепление цикла. 2-Фенил-5-этокси-1,3,4-оксадиазол расщепляется при действии анилина (схема 180) [147]. Интересное расщепление 1,3,4-оксадиазолинона-5 в водном ацетоне проходит, возможно по схеме (181). Гидролитическая устойчивость 5-гидроксипроизводных, в частности, имеет значение при изучении метаболизма лекарственных препаратов, включающих эту структуру [147].



(178)

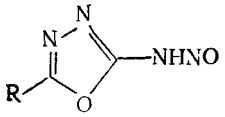
(179)

(180)

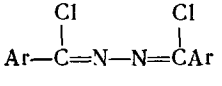
(181)

Из других аспектов [146] химии амино- и гидроксипроизводных (которые могут существовать в имино- и кетоформах, соответственно) отметим легкость диазотирования аминопроизводных

и связанную с этим возможность введения заместителей в цикл, алкилирование и ацилирование цикла или экзоциклических азотсодержащих групп, восстановление *N*-нитрозопроизводных (**329**) в производные гидразина и термолиз соединений типа (**329**), приводящий к оксадиазолильным радикалам, которые способны к взаимодействию с бензолом, приводящему к фенилоксадиазолам [59].

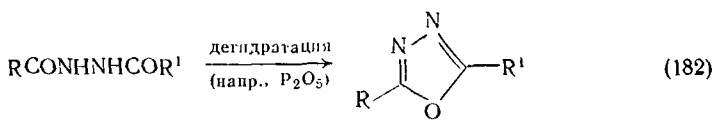


(**329**)



(**330**)

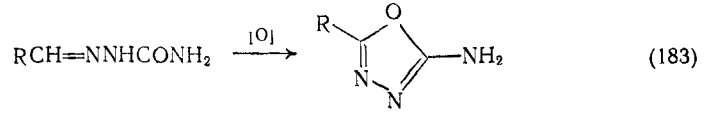
В синтезах 1,3,4-оксадиазолов часто используется внутримолекулярная конденсация гидразидов моно- и дикарбоновых кислот, ацилсемикарбазидов и родственных соединений [95, 144, 146, 147] (схема 182). Таким образом были получены несимметричные и симметричные 2,5-диалкил- и 2,5-диарилзамещенные, а также незамещенный оксадиазол. В родственном процессе диацилгидразиды были превращены действием $POCl_5$ в бисимидоилхлориды (**330**), при обработке которых водой образуются оксадиазолы [146]. При нагревании 1-ацилсемикарбазидов и 1,2-ди(R-карбамоил)гидразинов с $POCl_3$ или $SOCl_2$ образуются, часто с хорошим выходом, 2-амино- и 2,5-диамино-1,3,4-оксадиазолы [147].



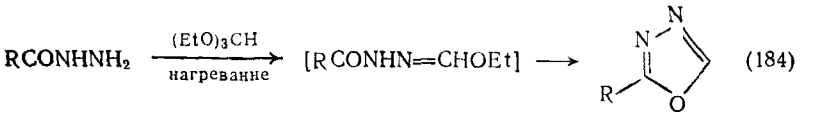
(182)

Процессы окислительной циклизации также приводят к 1,3,4-оксадиазолам. Для превращения семикарбазонов альдегидов и α-кетокислот в различные 5-замещенные 2-амино-1,3,4-оксадиазолы использовали оксид свинца, галогены и гипогалогениты (схема 183) [31, 95, 147].

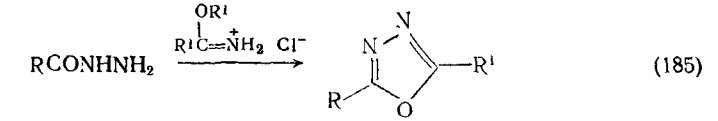
1,3,4-Оксадиазолы можно получать введением одноуглеродных фрагментов в гидразиды кислот [147]. Например, действие ортоэфиров (схема 184) приводит к интермедиатам, которые циклизуются с выделением спирта. Этим путем может быть получен незамещенный оксадиазол (**311**), представляющий собой жидкость с т. кип. 150 °C. Общим методом получения 2,5-дизамещенных является реакция гидразидов кислот с имидоэфирами (схема 185) [147]. Другими источниками одноуглеродного фрагмента являются фосген, тиофосген и дихлориды изонитрилов. При взаимодействии с сероуглеродом образуются 5-тионы. Гидразиды кислот реагируют также с галогенцианами с образованием 5-замещенных 2-амино-1,3,4-оксадиазолов. В случае 4-арилсемикарбазидов получаются 2,5-диаминозамещенные (схема 186).



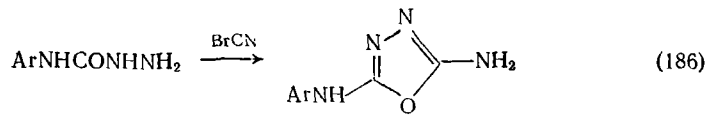
(183)



(184)

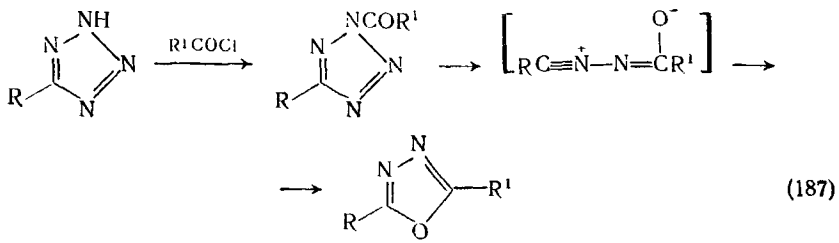


(185)



(186)

1,3,4-Оксадиазолы могут быть получены из других гетероциклических систем. 2-Замещенные гидантоины при обработке гипобромитом дают 5-кетопроизводные [147], тетразолы реагируют с ангидридами или хлорангидридами кислот, образуя с высокими выходами 2,5-дизамещенные 1,3,4-оксадиазола (схема 187), а с изоцианатами они дают 5-амино-1,3,4-оксадиазолы [146, 147].



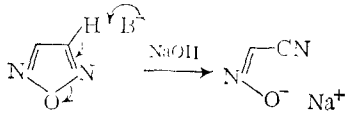
(187)

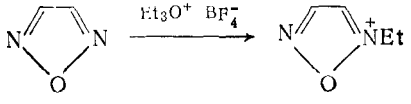
В последние годы значительно возросло применение 1,3,4-оксадиазолов в различных областях, включая синтез лекарств, сцинтилляционных материалов и красителей [147].

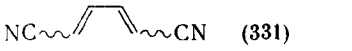
20.1.5.3. 1,2,5-Оксадиазолы (фуразаны) и бензо-2,1,3-оксадиазолы (бензофуразаны)

1,2,5-Оксадиазолы (**312**) и их бензаннелированные производные (**314**) относительно устойчивы в различных условиях. Например, бензофуразан (**314**) устойчив к нагреванию, действию водных растворов кислоты или щелочи, растворяется, не изменяясь, в концентрированной серной кислоте. При изучении реакций нуклеофильного замещения галогенов в положениях 4 и 5 бензофуразанов

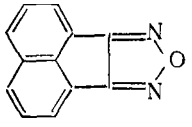
(314) [47] было, например, показано, что действие 1 моль метоксид-иона приводит к замещению галогена в 4-галоген-7-нитробензофуразанах, с 2 моль реагента образуется комплекс Майзенхаймера. 3,4-Дизамещенные фуразаны устойчивы к действию щелочи [6в], а незамещенное соединение (312) расщепляется (схема 188). Расщепление протекает аналогично расщеплению изоксазолов и 1,2,4-оксадиазолов при действии нуклеофильных реагентов (см. разд. 20.1.3.10, 20.1.5.1). Образование четвертичных солей (схема 189) представляет собой пример электрофильной атаки фуразана, а легко протекающий гидролиз этих солей является нуклеофильным процессом. Другой реакцией, которая может рассматриваться как нуклеофильная, является деоксигенирование бензофуразана (314) триалкилфосфином с образованием муконитрила (331) [101].

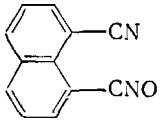

(312) (188)

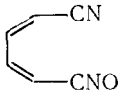

(189)

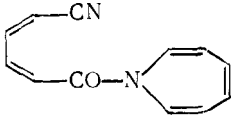

(331)

Термические и фотохимические процессы приводят к расщеплению цикла. Например, при термолизе соединения (332) образуется нитрилоксид (333) [135]. При родственной фотохимической реакции 2,1,3-бензоксадиазол (314) образует через нитрилоксид (334) продукт (335) [101], а 3,4-дифенил-1,2,5-оксадиазол дает бензонитрил и бензонитрилоксид (нельзя с уверенностью сказать, что в последней реакции бензонитрилоксид действительно является интермедиатом и возникает в основном состоянии [14]). При облучении соединения (314) в присутствии триэтилфосфита интермедиат (334) деоксигенируется, что вновь приводит к муконитрилу. Образующийся при термолизе аценафто[1,2-*c*]фуразана нитрилоксид может захватываться фенилацетиленом с образованием аддукта — производного изоксазола [27].

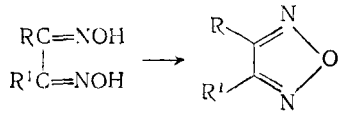

(332)


(333)

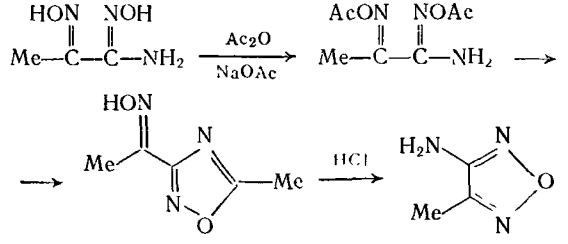

(334)


(335)

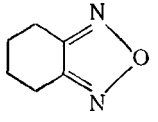
Фуразаны обычно получают из α-диоксимов (схема 190) нагреванием с основаниями или ангидридами кислот. Например, при использовании водного аммиака или янтарного ангидрида из диоксима диацетила с высоким выходом получается 3,4-диметил-1,2,5-оксадиазол [95]. Наиболее легко дегидратируются амфиформы.

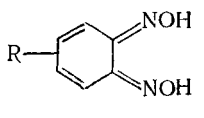

(190)

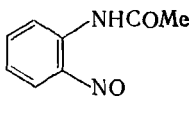
Незамещенный 1,2,5-оксадиазол (312), представляющий собой жидкость с т. кип. 98 °C, имеет только остаточное поглощение в дальней УФ-области. Наиболее удобным путем получения этого соединения является высокотемпературная дегидратация глиоксима в слабокислой среде, из которой можно непрерывно удалять образующийся фуразан (312) [148]. Его спектральные свойства были подробно изучены (ЯМР: δ 8,19 $J_{^{13}C-H}$ 199 Гц; масс-спектр: $C_2H_2N^+$, $HCNO^+$, HCN^+, NO^+). Описано вызывающее сомнение получение 3-гидрокси-1,2,5-оксадиазола [95], получен 3-амино-1,2,5-оксадиазол (схема 191) [95]. Фуразаны получают также реакцией изоксазолов с гидроксиламином (схема 192) [95]. Гидрирование бензофуразана приводит к 1,2,5-оксадиазолу (336) [149], что иллюстрирует относительно малую реакционную способность фуразанового кольца, возможно связанную со степенью его ароматичности. Однако восстановление оловом в хлороводородной кислоте приводит к о-фенилендиамину [95].


(191)


(192)

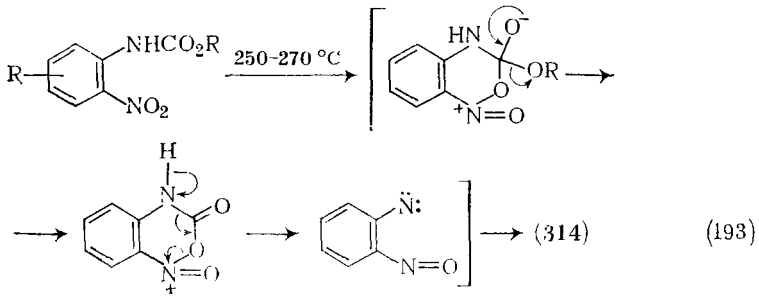

(336)


(337)


(338)

Бензофуразаны, как и фуразаны [95], наиболее часто получают из α-диоксимов (337). Для их синтеза используют также циклизацию о-нитрозобензамида (338) гипохлоритом или термолиз метиловых эфиров *N*-(о-нитроарил)карбаминовых кислот, дающий

умеренные выходы бензофуразанов (схема 193). Последний синтез разработан сравнительно недавно, его преимуществами являются простота и доступность исходных веществ [118]. Другим удобным путем получения является восстановление бензофуроксанов гидроксиламином в щелочной среде или триалкилфосфитом [118].



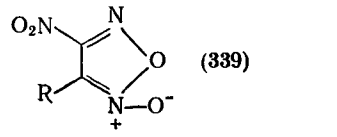
(193)

20.1.5.4. 1,2,5-Оксадиазол-*N*-оксиды (фуроксаны) и бензо-2,1,3-оксадиазол-*N*-оксиды (бензофуроксаны)

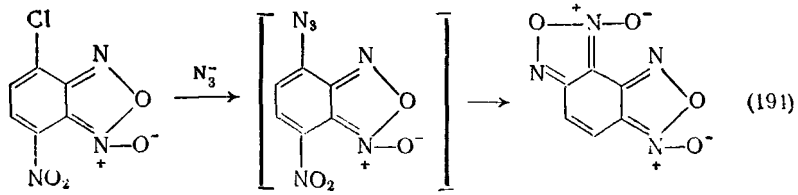
Циклические системы фуроксана (**315**) [119] и бензофуроксана (**316**) [119] в последние годы привлекли большое внимание, в частности в связи с интересными процессами изомеризации и интерконверсии бензофуроксанов.

Результаты более ранних исследований в этой области суммированы в обзорах [95, 150]; в них приведены физические и спектральные свойства бензофуроксанов (ИК-спектры: полосы поглощения при 1630, 1600, 1545: 1500 $см^{-1}$, причем одна или несколько полос иногда отсутствуют; УФ-спектры: $\lambda_{макс}$ 360 и 370 нм, аналогично бензофуразану; приведены также данные ЯМР-спектров). Бензофуроксан представляет собой светло-желтое кристаллическое вещество с т. пл. 72 °С.

Об ароматическом характере этих гетероциклов можно судить по их реакциям нуклеофильного замещения. Одним из примеров является замещение нитрогруппы в (**339**) на ряд нуклеофилов [151]. В галогенбензофуроксанах легко происходит замещение



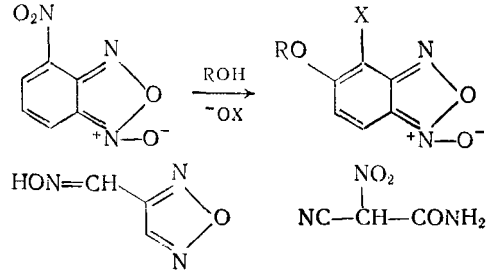
(**339**)



(191)

хлора или брома в бензольном кольце, если оно активировано нитрогруппой [150]. Например, алкоксиды, амины и тиолы реагируют как нуклеофилы. Нуклеофильное замещение может сопровождаться перегруппировкой (схема 194).

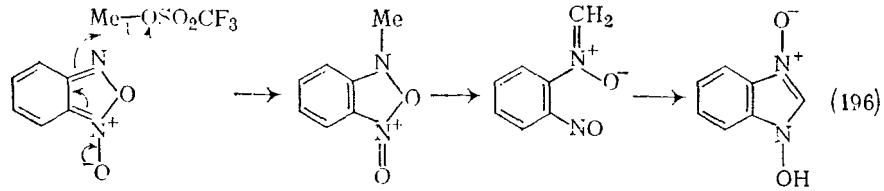
В присутствии гипогалогенитов происходят также реакции нуклеофильного присоединения (схема 195) [150]. Известен пример нуклеофильной атаки, сопровождающейся расщеплением цикла: незамещенный бензофуроксан (**316**) разлагается при нагревании с анилином. В результате нуклеофильной атаки, возможно включающей первоначальное отщепление протона цикла, соединение (**340**) превращается при действии гидроксида натрия в нитроцианоацетамид (**341**) [102].



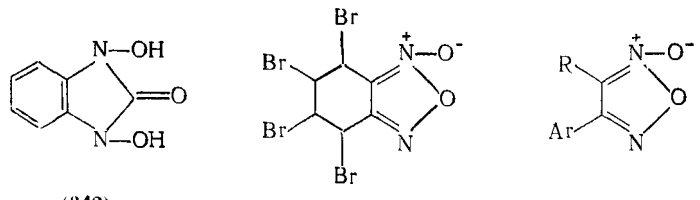
(195)

(**340**) (**341**)

Электрофильная атака в случае нитрования бензофуроксана (**316**) приводит к 4-нитро- или 4,6-динитрозамещенным [150] (в концентрированной серной кислоте происходит протонирование). Другие электрофильные реакции протекают с трудом, причем кватернизация бензофуроксана (**316**) сопровождается перегруппировкой (схема 196) [150]. При реакции соединения (**316**) с формальдегидом и гидроксидом получается родственный продукт (**342**) [152]. В результате присоединения брома получается тетрабромаддукт (**343**) [150].



(196)

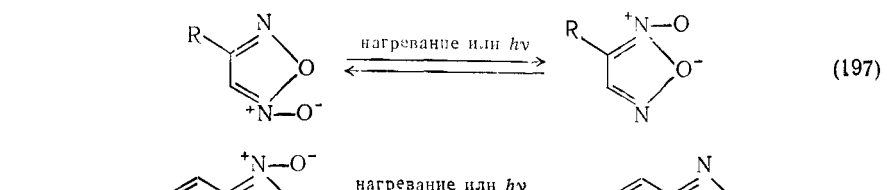


(**342**) (**343**) (**344**)

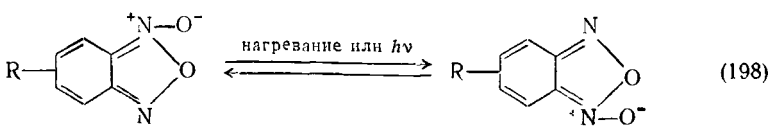
Окисление бензофуроксанов пероксикислотами в некоторых случаях приводит в результате окислительного расщепления оксадиазольного цикла к *о*-динитробензолам [150]. На устойчивость фуроксанового кольца к окислению щелочным перманганатом калия указывает преимущественное окисление арильной группы в соединении (**344**) до карбоксильной.

Восстановление фуроксанов и бензофуроксанов до фуразанов и бензофуразанов может быть осуществлено с помощью PCl_5 (как и в случае пиридин-*N*-оксидов) [6в, 150]. Можно также использовать фосфины и фосфиты или гидроксиламин в присутствии щелочи (в случае бензофуроксанов реакция протекает через *о*-хинондиоксим). Фуроксаны восстанавливаются до фуразанов оловом в хлороводородной кислоте или фосфором с HI, а восстановление цинком в уксусной кислоте обычно приводит к α-диоксимам. Бензофуроксаны при действии алюмогидрида лития, олова в хлороводородной кислоте, водорода над платиновым катализатором превращаются в *о*-фенилендиамины [95, 150].

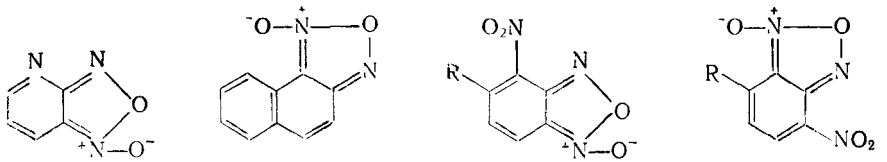
Фуроксаны и бензофуроксаны подвергаются термической и фотохимической изомеризации (схемы 197, 198) [14, 118, 142, 150, 153, 154]. Так, при —40 °С бензофуроксан (**316**) имеет спектр ЯМР, характерный для несимметричной системы ABCD, причем с повышением температуры сигналы постепенно уширяются вследствие изомеризации, пока при —10 °С не появляется симметрия, соответствующая системе A_2B_2, а при 100 °С получается хорошо разрешенный спектр. Значение ΔG^* изомеризации составляет 63 ± ± 4 кДж/моль. Был изучен широкий круг родственных систем и показано, что, например, пиридо[2,3-*c*]фуроксан при —50 °С существует исключительно в форме (**345**), а бензаннелирование в случае соединения (**346**) замедляет изомеризацию ($\Delta G^* \approx$ ≈ 84 кДж/моль).



(197)

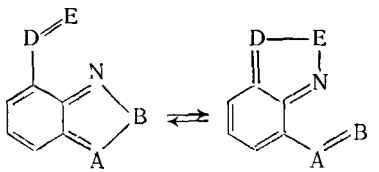


(198)



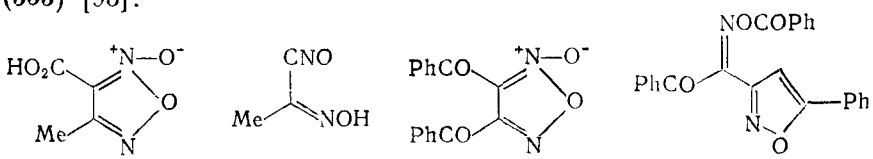
(345) (346) (347) (348)

Интересная родственная изомеризация происходит при наличии соседней нитрогруппы, как у соединения (**347**), которое подвергается термическому взаимопревращению с соединением (**348**), причем эта интерконверсия формально относится к общему типу, представленному в схеме (199) [154]. Другие примеры этого типа реакций имеют место, когда фрагмент D=E (схема 199) является группой RC=O (при этом получаются 2,1-бензизоксазолы [118]) или группой RC=NR¹.

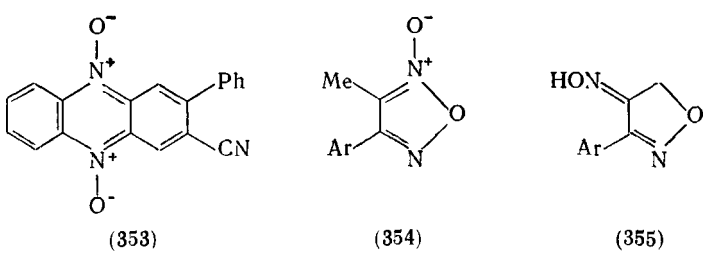


(199)

Другим примером реакции расщепления цикла является термолиз соединения (**349**); при этом образуется интермедиат (**350**), который может захватываться фенилацетиленом [155]. При термолизе соединения (**351**) образование бензоилнитрилоксида не было обнаружено; фуроксан ведет себя как нитрон, образуя с фенилацетиленом продукт 1,3-диполярного циклоприсоединения (**352**) [27]. Бензофуроксаны в так называемой «бейрутской реакции» присоединяют разнообразные енамины и сполятные анионы, образуя с умеренными выходами хиноксалиндиоксиды-1,4 [131, 150], например (**353**). Описано большое число родственных превращений в ранее неизвестных или труднодоступных гетероциклах [156]. Другие превращения цикла происходят, когда фуроксаны (**354**) превращаются действием гидроксидов в соединения (**355**) [95].



(349) (350) (351) (352)

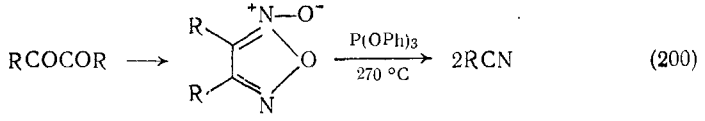


(353) (354) (355)

Реакции заместителей протекают аналогично обсуждавшимся ранее реакциям азолов; некоторые примеры нуклеофильного

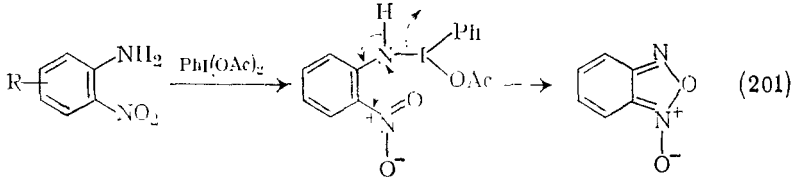
замещения описаны в одном из предыдущих разделов. Труднодоступный другими методами 5-гидроксибензофуроксан получается из 5-ацетоксипроизводного и, вероятно, существует главным образом в гидроксиформе [150]. Это довольно сильная кислота [pK 6,75; для 5-гидроксибензофуразана (**356**) pK 7,28]. 5-Аминопроизводное неустойчиво; его получают стандартным методом, исходя из 5-карбоксипроизводного. Синтезировано также 6-формилпроизводное; 4-ацетилбензофуроксан перегруппировывается в условиях его получения, превращаясь в антранил. 4,5-Бис(этоксикарбонил)производное не удалось гидролизовать до дикислоты из-за спонтанного декарбоксилирования и разложения [95].

Из специфических примеров использования фуроксанов в качестве синтонов отметим превращение α-дикетонов в α-диоксимы, а затем в нитрил (схема 200) [13].



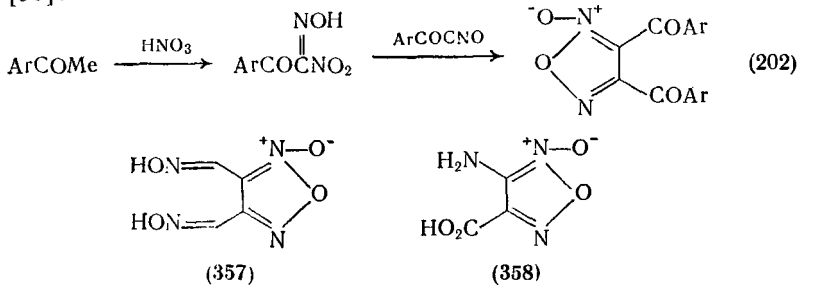
(200)

Наиболее обычными синтетическими предшественниками фуроксанов являются α-диоксимы, которые окисляются рядом реагентов, например гипохлоритом, диоксидом азота или трикалийгексацианоферратом в щелочной среде. Моноалкилзамещенные могут быть неустойчивы в условиях синтеза, если его проводят в присутствии щелочи. Бензофуроксаны получают аналогичным образом, но метод ограничен доступностью *о*-хинонов или их диоксимов. Наиболее обычный путь синтеза бензофуроксанов включает циклизацию о-нитроанилинов (схема 201), которая, однако, может иногда протекать с низкими выходами, хотя она и дает возможность получать разнообразные замещенные продукты [27]. Гипохлорит тоже вызывает циклизацию *о*-нитроанилина в бензофуроксан (**316**). Менее широко применяется циклизация *о*-азидонитроаренов в бензофуроксаны [18, 150].



(201)

Димеризация нитрилоксидов тоже приводит к бензофуроксанам. Нитрилоксиды могут быть получены из галогеноксимов обработкой, например, триэтиламином или реакцией метилкетонов с дымящей азотной кислотой (схема 202) [6в, 27, 95]. Следует отметить, что 3,4-диацилфуроксаны чувствительны к кислым (образуют 1,4-дикетоны) и щелочным реагентам. α-Диазокетоны при нитрозировании тоже дают ацилнитрилоксиды, которые димеризуются в бензофуроксаны [27]. При спонтанной димеризации фульминовой кислоты с низким выходом получается α-изоциановая кислота (**357**), на основе которой может быть получено большое число замещенных фуроксанов, включая соединение (**358**) [95].



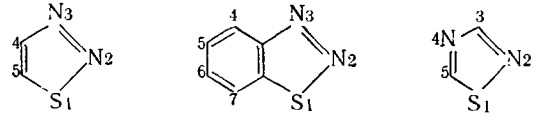
(202)

(**357**) (**358**)

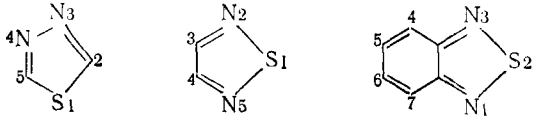
Применение бензофуроксанов рассмотрено в обзоре [150]; важное значение имеет возможная антилейкемическая активность этих соединений, которая, как полагают, обусловлена их способностью образовывать σ-комплексы майзенхаймеровского типа [157].

20.1.6. ТИАДИАЗОЛЫ

К тиадиазолам относятся 1,2,3-тиадиазолы (**359**) и их бензаннелированные аналоги — бензо-1,2,3-тиадиазолы (**360**), 1,2,4-тиадиазолы (**361**), 1,3,4-тиадиазолы (**362**), 1,2,5-тиадиазолы (**363**) и их бензаннелированные аналоги — бензо-2,1,3-тиадиазолы (**364**). Ниже для сравнения и иллюстрации различий в реакционной способности рассмотрены также некоторые аналогичные селенадиазолы.



(**359**) (**360**) (**361**)



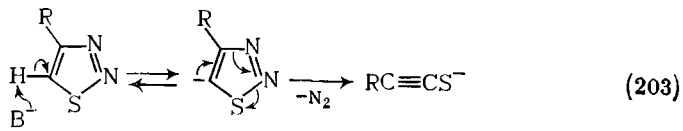
(**362**) (**363**) (**364**)

20.1.6.1. 1,2,3-Тиадиазолы и бензо-1,2,3-тиадиазолы

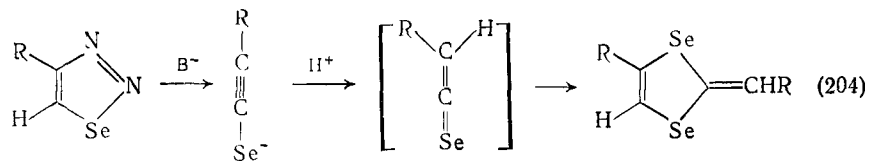
В отличие от 1,2,3-оксадиазолов 1,2,3-тиадиазолы хорошо известны и им посвящено большое число публикаций [5, 32, 121, 158]. Физические свойства кратко суммированы в обзоре [6в]; подробно изучена масс-спектрометрическая фрагментация, которая

протекает с выбросом азота и образованием тиирениевого иона [159, 160, 161].

Нуклеофильные реагенты могут вызывать расщепление цикла, которое происходит после первичного отщепления протона (схема 203). Подобным образом ведут себя и 1,2,3-селенадиазолы (схема 204), причем промежуточное образование замещенных этинилселенид-ионов можно доказать, идентифицировав их в виде солей (действие этоксида калия в диоксане), которые далее можно превратить в диселенафульвены [161].

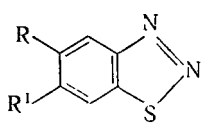


(203)

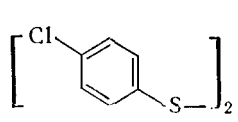


(204)

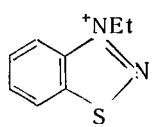
Для 6-хлор-1,2,3-бензотиадиазола (**365**) может быть написано несколько канонических форм, в которых имеется положительно заряженный хлор и делокализованный по циклической системе отрицательный заряд. Атом хлора в этом соединении легко подвергается нуклеофильному замещению при действии различных нуклеофилов в водном диметилсульфоксиде [161]. В 5-хлорпроизводном (**366**) цикл расщепляется и образуется дисульфид (**367**). Известны примеры электрофильных реакций, причем кватернизация 1,2,3-бензотиадиазолов приводит исключительно к производным по атому азота в положении 3, например (**368**), что было доказано независимым синтезом этого продукта. Скорости кватернизации ряда тиа- и селенадиазолов изменяются в следующем ряду: 1,2,3-бензоселенадиазол > 2,1,3-бензоселенадиазол > 1,2,3-бензотиадиазол > 2,1,3-бензотиадиазол, что согласуется со значениями первых констант ионизации этих соединений [161]. 1,2,3-Бензотиадиазолы реагируют с радикалами; например, в случае фенильного радикала (генерируемого из *N*-нитрозоацетанилида) образуется смесь дифенилдисульфида, тиантрена и дибензотиофена [127, 161]. Фенилтиильный радикал тоже вызывает выброс азота и образование ряда серусодержащих гетероциклов [162].



(**365**) R = H, R¹ = Cl
(**366**) R = Cl, R¹ = H

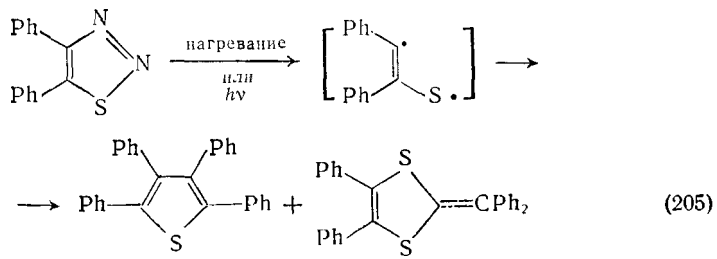


(**367**)

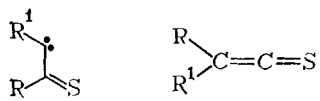


(**368**)

Сравнительно недавно была подробно изучена термическая и фотохимическая фрагментация 1,2,3-тиадиазолов, бензотиадиазолов и их селеновых аналогов. При термолизе 1,2,3-тиадиазолов происходит выброс азота и образование продуктов из промежуточно образующегося бирадикала (схема 205) [102]. Пиролиз 1,2,3-тиадиазолов был использован для получения тиокетеновых интермедиатов [с помощью перегруппировки Вольфа возможного промежуточного тиоацилкарбена (**369**)], которые могут использоваться для синтеза *O*-эфиров тиокарбоновых кислот [163]. При получении труднодоступных тиокетенов (**370**; R, R¹ = H, алкил или арил) применен метод импульсного термолиза [164]. О характере интермедиатов, возникающих при термическом разложении 1,2,3-тиадиазолов и их селеновых аналогов можно судить по комплексам типа (**371**), которые образуются в результате реакции этих интермедиатов с нонакарбонилдижелезом [102, 161].

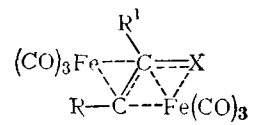


(205)



(**369**)

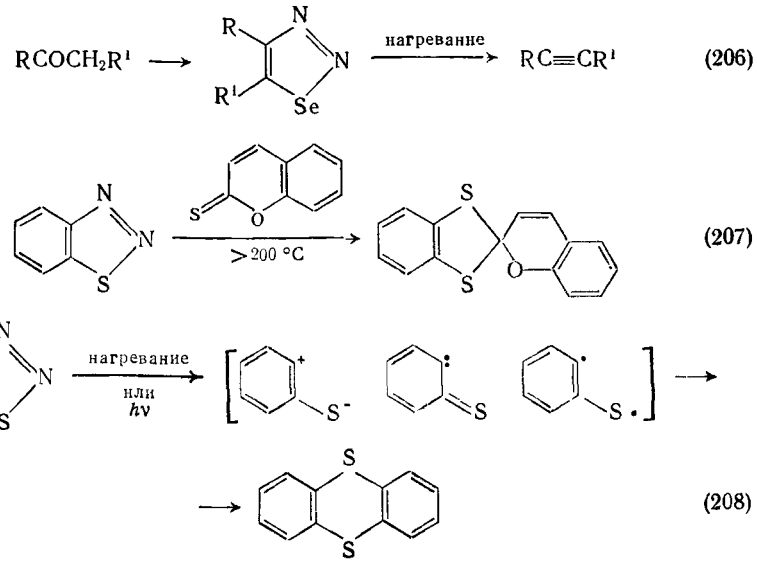
(**370**)

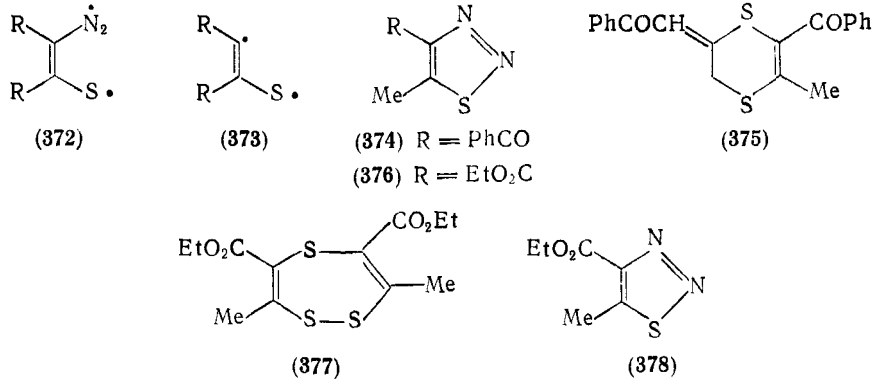


(**371**) X= S,Se

Термолиз 1,2,3-селенадиазолов протекает значительно легче, поэтому его можно использовать для синтеза различных замещенных ацетиленов (схема 206) [160]. Примеры использования 1,2,3-селенадиазолов в качестве синтонов рассмотрены в обзоре [13]. Термолиз 1,2,3-бензотиадиазолов также приводит к образованию возможного 1,3-диполярного (или бирадикального) интермедиата [161], который может захватываться тиокарбонильной группой (см. схему 207). При рассмотрении возможных интермедиатов термических и фотохимических превращений (схема 208) на основании изучения эффектов растворителей и заместителей отдается предпочтение бирадикальным интермедиатам типа (**372**), а не диполярным или бензотиириевым частицам [165]. Захват интермедиатов проводится с помощью фенилацетилена, причем образуются любые из возможных бензотиофеновых аддуктов. При фотохимической экструзии азота из 1,2,3-тиадиазолов с образованием серусодержащих гетероциклов [14, 27, 160, 161] также возможно

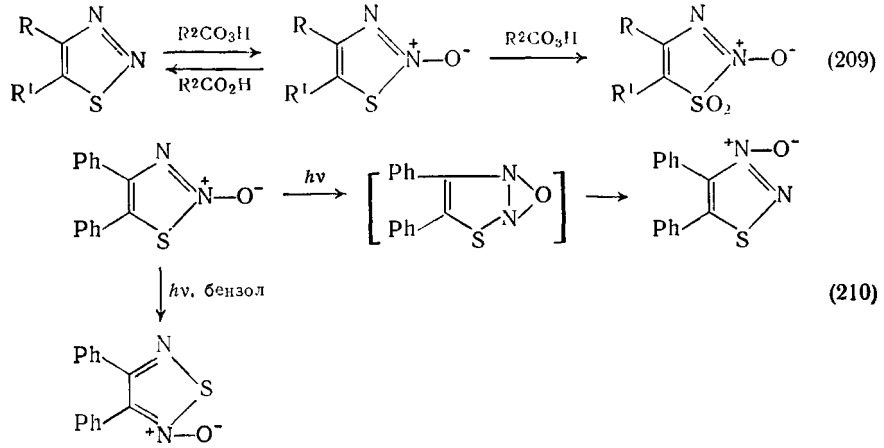
образование бирадикальных, диполярных, типреновых [166, 167] и тиокетеновых интермедиатов. Фотолиз при 77 К позволяет изучить тиильные радикальные частицы (**372**) или (**373**) с помощью ЭПР [14]. Фотолиз соединения (**374**) в бензоле приводит к аддукту (**375**), а этоксикарбонилзамещенное (**376**) в газовой фазе превращается в семичленный гетероцикл (**377**). Подобным фотофрагментациям подвергаются и селенадиазолы [101, 166]. Фотохимическое образование тиоацилкарбенов из 1,2,3-тиадиазолов использовано при поперечном сшивании полимеров [168].



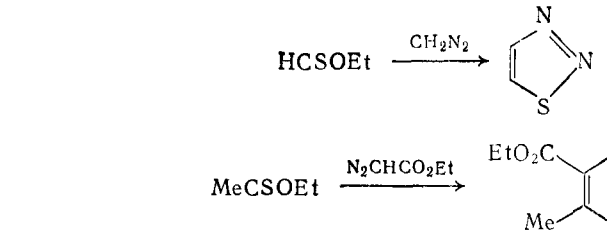


Многие реакции заместителей в кольце 1,2,3-тиадиазолов и 1,2,3-бензотиадиазолов аналогичны превращениям, в которых участвуют заместители других ароматических систем [160, 161]. Например, метильная группа в соединении (**378**) может галогенироваться и далее путем нуклеофильного замещения превращаться в гидроксиметильную группу, которую можно окислить до альдегидной. Эти реакции иллюстрируют стабильность ядра тиадиазола, что делает доступным ряд производных [168].

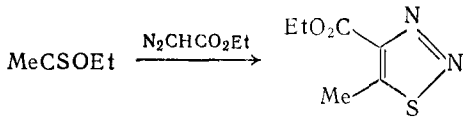
1,2,3-Тиадиазол-*N*-оксиды, обратимо образующиеся при действии пероксикислоты (схема 209), окислены по атому азота в положении 2, имеющему в соответствии с теоретическими расчетами наибольшую плотность заряда [161]; дальнейшее окисление приводит к сульфону. Такие сульфоны были получены полным синтезом [170]. Фотохимическая перегруппировка 2-оксида в 3-оксид (схема 210), возможно, включает оксадиазиридиновый интермедиат. Фотолиз в бензоле приводит к 1,2,5-тиадиазолу [14].



1,2,3-Тиадиазолы часто получают с помощью модифицированного синтеза Пехмана [160, 161], включающего 1,3-циклоприсоединение диазоалканов. Например, из этилтиоформиата и диазометана получен 1,2,3-тиадиазол (схема 211). Однако следует отметить, что многие *O*-эфиры тиокарбоновых кислот легче дают 5-алкокси-5-метил-Δ^2-1,2,3-тиадиазолиновые интермедиаты, чем требуемые тиадиазолы. Метилдитиоацетат при взаимодействии с диазометаном дает как 5-метил-1,2,3-тиадиазол, так и 2-метил-1,3,4-тиадиазол (вместе с эписульфидом). При некоторых других реакциях 1,3-циклоприсоединения тионогруппы также образуются смеси изомерных тиадиазолов, что ограничивает возможности использования этого метода. Однако иногда синтез протекает успешно (схема 212). Более подходящим путем является 1,3-циклоприсоединение к тионовому фрагменту изотиоцианатов; в современных модификациях этого метода [160] используют карбамоилизотиоцианаты и фосфонилизотиоцианаты, что позволяет получать 5-карбамоил- и 5-фосфониламино-1,2,3-тиадиазолы, соответственно.

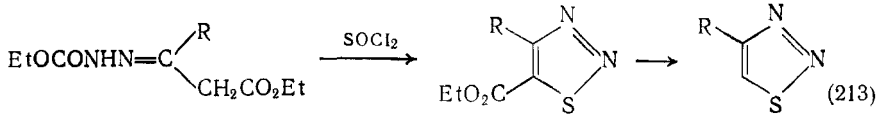


(211)

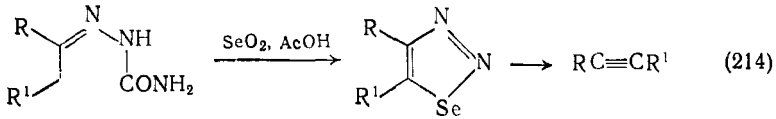


(212)

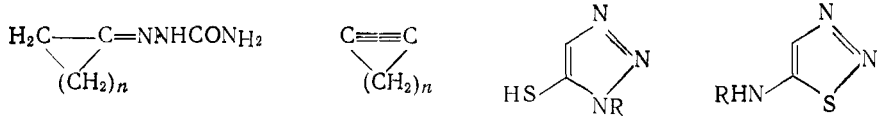
Для синтеза 1,2,3-тиадиазолов часто используют гидразоны (схема 213) [161]. Незамещенный 1,2,3-тиадиазол (**359**) был получен окислением 4-метил-1,2,3-тиадиазола перманганатом и последующим термическим декарбоксилированием 4-карбоновой кислоты [6в]. Этим методом удалось получить также и 1,2,3-селенадиазолы (схема 214) [160]. На основе гидразонов, полученных из замещенных альдегидов и кетонов, синтезирован широкий набор 4- и 5-моно- и дизамещенных 1,2,3-селенадиазолов. В тех случаях, когда оба α-положения гидразона доступны окислению, направление замыкания цикла зависит от кислотности α-протона (окисляются более кислые протоны). Таким образом был создан удобный метод синтеза несимметрично замещенных ацетиленов. Дальнейшее его развитие, связанное с использованием гидразонов типа (**379**), позволило получать бициклические 1,2,3-селенадиазолы, термолиз которых приводит к циклическим алкинам (**380**) наряду с побочными продуктами [161].



(213)



(214)

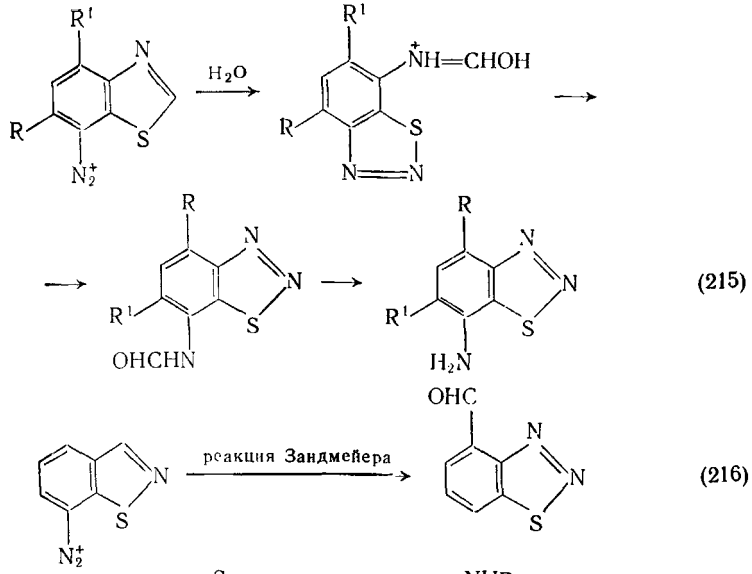


(379) (380) (381) (382)

1,2,3-Бензотиадиазолы синтезируют из *о*-меркаптоанилинов с использованием азотистой кислоты, а также нитрита натрия в уксусной кислоте [161, 171]. *о*-Меркаптоанилины получают действием основания на бензотиазатиолиевые соли (легко доступные из первичных ариламинов) [161].

1,2,3-Тиадиазолы можно получить и из других гетероциклов; например, соединение (**381**) существует в равновесии с соединением (**382**) [161]. Другие перегруппировки показаны в схемах

(215) и (216) [161]. 6-Меркапто-8-азапурины существуют в равновесии с 1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиримидинами (схема 217) [168].



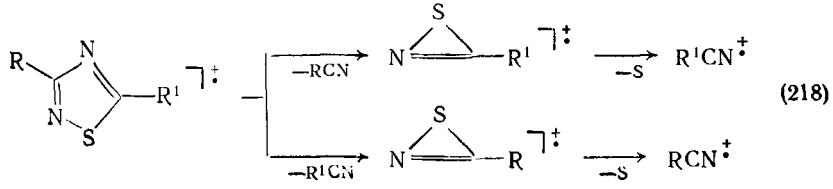
(215)

(216)

(217)

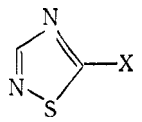
20.1.6.2. 1,2,4-Тиадиазолы

Этому классу ароматических тиадиазолов посвящены обзоры [5, 5в, 32, 172]. Незамещенный 1,2,4-тиадиазол (**361**) — подвижная жидкость с т. кип. 121 °С; в его УФ-спектре имеется полоса поглощения с $\lambda_{макс}$ 229 нм, lg ε 3,7. Основные пути масс-спектроскопической фрагментации показаны на схеме (218). В общем, 1,2,4-тиадиазолы являются слабыми основаниями и, как правило, более устойчивы, чем 1,2,4-оксадиазолы. Родоначальное соединение относительно реакционноспособно, однако наличие заместителей в положениях 3 и 5 повышает устойчивость гетероцикла к действию кислот, оснований, окисляющих и восстанавливающих агентов [172]. Соли тяжелых металлов дают с 1,2,4-тиадиазолами аддукты, кислоты образуют соли [172].

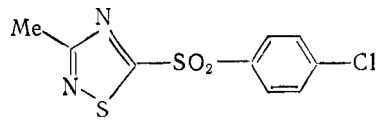


(218)

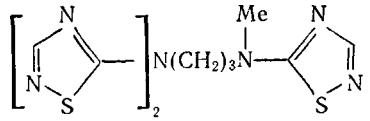
По данным теоретических расчетов положение 5 в свободных 1,2,4-тиадиазолах должно быть наиболее реакционноспособным в реакциях нуклеофильного замещения по сравнению с любым изомерным тиадиазолом. Известно большое число реакций обмена заместителей в положении 5 [168, 172]. Например, из соединения (383; X = галоген) получены 5-гидрокси-, 5-меркапто-, 5-амино-, 5-гидразино- и другие производные. Активные метиленовые анионы (например, из ацетоуксусного эфира) тоже могут участвовать в таком замещении. В общем, реакция галогена в этом положении 1,2,4-тиадиазолов сравнима с аналогичным процессом в случае 2,4-динитрохлорбензола; она также имеет второй порядок, а скоростьопределяющей стадией является присоединение в положение 5 нуклеофила, за которым следует быстрое отщепление X [172]. Путем обмена галогена в положении 5 синтезированы антимикробные препараты (384) и (385); последний является эффективным антималярийным средством [161]. Заместители в положении 3 более инертны, но могут замещаться с хорошими выходами алкоксидами и другими сильными нуклеофилами [172]. Эти реакции нуклеофильного замещения имеют много аналогий в химии тиазолов и пиридинов.



(383)

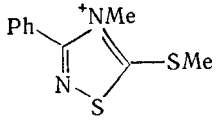


(384)

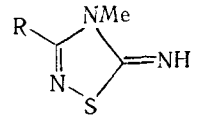


(385)

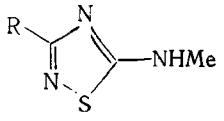
Электрофильные реакции для 1,2,4-тиадиазолов менее характерны, но при кватернизации образуются соли; например 5-метилтио-3-фенил-1,2,4-тиадиазол с диметилсульфатом образует соль (386) [172]. 5-Аминопроизводные ацилируются по 5-аминогруппе, а метилируются по атому азота в положении 4 с образованием продукта (387), который при стоянии перегруппировывается в соединение (388); тритилирование происходит по 5-аминогруппе [172]. Описаны дичетвертичные соли [161]. Ацилирование гидроксигруппы в положении 3 приводит к 3-ацилоксизамещенным.



(386)



(387)

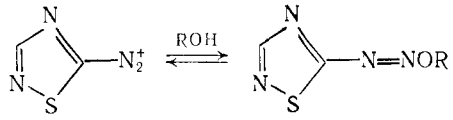


(388)

Многие 1,2,4-тиадиазолы устойчивы к ряду окисляющих и восстанавливающих систем, однако при действии никеля Ренея происходит раскрытие цикла; например, 3-гидрокси-5-фениламино-1,2,4-тиадиазол превращается в 1-фенил-2-тиобиурет [172].

Метильные заместители в 1,2,4-тиадиазолах могут предпочтительно реагировать с бутиллитием; например, 5-метильная группа дает 5-литиевое производное, которое с хорошим выходом может карбоксилироваться CO_2. Другие тиадиазолы, в том числе 3-метил-1,2,3- и 3-метил-1,2,5-тиадиазолы, в этих условиях претерпевают расщепление цикла, 2-метил-1,3,4-тиадиазолы могут литироваться и превращаться в тиадиазолилуксусные кислоты [160]. Другие методы получения карбоксипроизводных 1,2,4-тиадиазолов суммированы в обзоре [172].

Хорошо изучены аминозамещенные 1,2,4-тиадиазолы. Аминогруппы в положении 5 легко диазотируются фторборатом нитрозония [172]. Продукты с диазогруппой в положении 5 получаются также из предшественников, содержащих 5-нитрозамино- и 5-диазоэфирную группировки [172]. Эти диазониевые соли относятся к наиболее реакционноспособным из известных солей такого типа, возможно, из-за уникальных электронодефицитных свойств углерода в положении 5. Их реакция со спиртами (схема 219) демонстрирует катионную природу этой группировки. Известны подобные аддукты, получающиеся в результате нуклеофильной атаки аминов и тиолов по терминальному атому азота диазогруппы. Известно большое число реакций азосочетания с участием диазогруппы в положении 5; например, при взаимодействии с фенолами образуются азокрасители. Некоторые моноазокрасители имеют важное значение для окраски полимеров. Методами спектроскопии доказано, что 5-аминопроизводные существуют в аминоформе, показано, что они являются слабыми основаниями (pK_a 0,1). Восстановление цинком в хлороводородной кислоте приводит к расщеплению цикла [172]. Диазотировать можно и 3-амино-1,2,4-тиадиазолы, которые также являются слабыми основаниями (pK_a 1,4), более устойчивыми к восстановлению, хотя действие цинка в хлороводородной кислоте вызывает расщепление цикла.

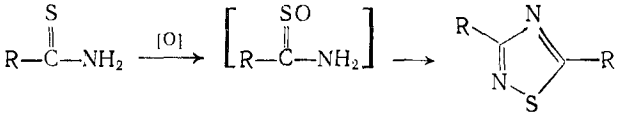


(219)

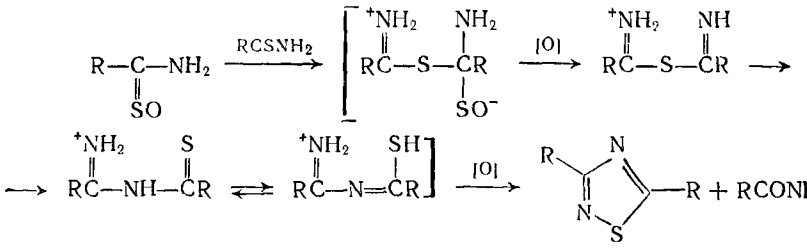
5-Гидрокси-1,2,4-тиадиазолы имеют кислый характер; например, 5-гидрокси-3-этилпроизводное обладает более кислыми свойствами, чем нитрофенол, но менее кислыми, чем 2,4-динитрофенол. Фенольный характер имеют также 3-гидроксипроизводные (проба с трихлоридом железа) [172]; они не дают производных, характерных для кетонов, хотя спектроскопические данные указывают на 3-кетоструктуру [18]. Хорошо известны 3- и 5-меркапто-1,2,4-тиадиазолы и их производные [172]; 5-меркаптозамещенные легко

окисляются до дисульфидов. Окисление 3-алкилтиозамещенных пероксикислотой или хлорной водой происходит по экзоциклическому атому серы и приводит к образованию сульфоксидов или сульфонов [172]. При действии хлора в уксусной кислоте получается 3-хлорпроизводное, возможно через хлорсульфониевый интермедиат.

Синтезы 1,2,4-тиадиазолов можно классифицировать в зависимости от характера фрагментов, участвующих в процессе [34, 172]. Окисление тиоамидов или тиомочевин различными окислителями (галогены, монохлорид серы, пероксид водорода, озон и другие) приводит к *S*-оксидам (схема 220), которые проявляют заметную тенденцию к образованию 1,2,4-тиадиазолов [172]. Этот метод, использующий фрагменты N—C—S и C—N одного и того же предшественника, позволяет получать 3,5-диалкил-, 3,5-диарил-, 3,5-диалкокси- и 3,5-диациламино-1,2,4-тиадиазолы. Промежуточные *S*-оксиды тиоамидов устойчивы при низких температурах, они могут конденсироваться с другими тиоамидами, давая продукты с разными заместителями в положениях 3 и 5. Возможный механизм этой конденсации показан на схеме (221) [172].

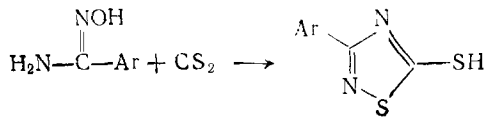


(220)

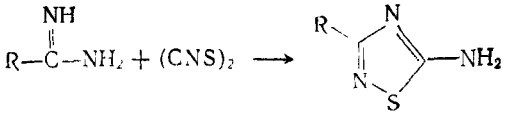


(221)

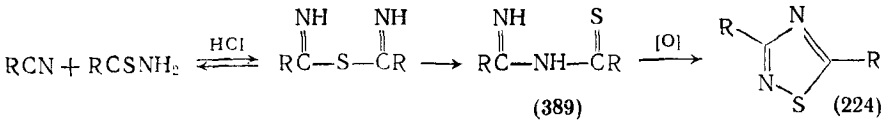
При синтезах с использованием фрагментов N—C—N и C—S конденсируют амидины, амидоксимы, изотиомочевины, гуанидины и другие соединения, содержащие фрагмент N—C—N, с сероуглеродом, дитиоцианом, тиоцианатами, эфирами изотиоциановой кислоты или галогенированными метансульфенилхлоридами (т. е. с источниками фрагмента C—S). С помощью этих методов (схемы 222, 223) [172] получено большое число 3- и 5-замещенных амино-, меркапто-, алкокси-, алкил-, арил- и гетарил-1,2,4-тиадиазолов. Незамещенный 1,2,4-тиадиазол был получен именно таким путем [172]. Описаны многие родственные синтезы, в частности получение 4-аминопроизводных [160, 161, 173].



(222)

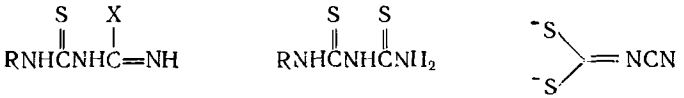


(223)



(389) (224)

Циклизация соединений, содержащих фрагмент N—C—N—C—S, в частности амидинотионовую группировку, является наиболее общим путем получения 1,2,4-тиадиазолов. Так, с хорошими выходами могут быть получены 3,5-дизамещенные (схема 224) [172]. Интермедиаты (**389**; $R = NH_2$) могут также подвергаться окислительной циклизации, приводящей к 3,5-диаминопроизводным. Из других предшественников могут быть получены 3- и 5-амино-1,2,4-тиадиазолы. Из предшественников (**390**; $X = OR^1$ или SR^1) получаются 3-алкокси- и 3-алкилтиозамещенные, а из соединения (**391**) — 3-гидрокси-1,2,4-тиадиазол [172]. Широко используемые интермедиаты (**392**) [160, 161] дают возможность получать 3,5-димеркапто-, 3-хлор-5-хлорсульфенил-1,2,4-тиадиазолы и другие производные.



(390) (391) (392)

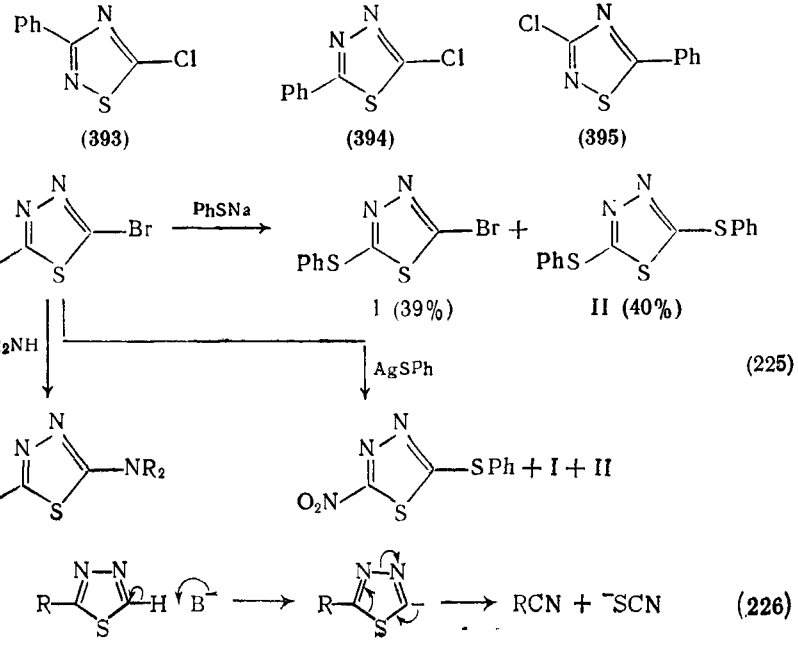
1,3-Циклоприсоединение нитрилсульфидов к цианогруппе тетрацианоэтилена [143] является еще одним путем синтеза тиадиазолов, использующим фрагменты C—N—S и C—N. Он интересен с точки зрения механизма, но имеет очень ограниченное применение.

1,2,4-Тиадиазолы находят применение в промышленности, медицине, а также как аналитические реагенты [168, 172].

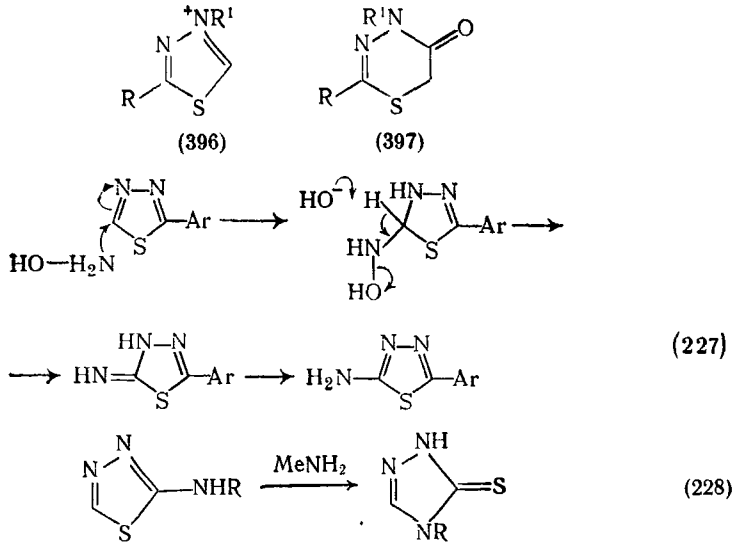
20.1.6.3. 1,3,4-Тиадиазолы

Из всех изомерных тиадиазолов наиболее изучены 1,3,4-тиадиазолы [6в, 160, 161, 168]. Согласно данным микроволновой спектроскопии делокализация π-электронов уменьшается в ряду: 1,2,5-тиадиазол > тиофен > 1,3,4-тиадиазол > 1,2,5-оксадиазол. В УФ-спектре незамещенного 1,3,4-тиадиазола имеется полоса поглощения в области 229 нм; введение заместителей со свободными парами электронов вызывает батохромные сдвиги, как и в случае других окса- и тиадиазолов. В случае 1,3,4-селенадиазолов угол между связями C—Se—C равен 81,8°, он меньше всех известных углов планарных пятичленных циклов.

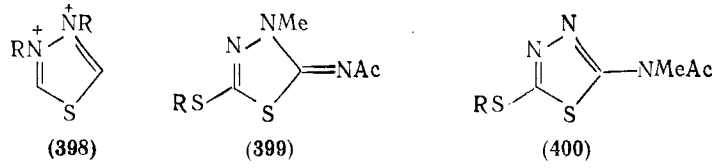
Реакции 1,3,4-тиадиазолов обычно происходят с участием нуклеофилов. Нуклеофильное замещение хороших уходящих групп протекает легко, отношение констант скоростей для тиадиазолов (**393**), (**394**) и (**395**) составляет, соответственно, 7000 : 64 : 1 [174]. В ряде реакций нуклеофильного замещения (схема 225) легкость отщепления группы в положениях 2 или 5 зависит от катиона, связанного с анионным нуклеофилом [160]. При действии гидразина замещаются атомы галогена [175] и алкилсульфонильные группы [172]; образующиеся при этом производные используют, например, в синтезе конденсированных тиадиазольных бициклических аналогов пуринов [175]. 1,3,4-Тиадиазолы чувствительны к атаке сильными основаниями, приводящей к расщеплению цикла (схема 226), что напоминает свойства других азолов (в частности, 1,3,4-оксадиазолов) [140, 161].



Кватернизованные 1,3,4-тиадиазолы (**396**) при депротонировании в положении 2 образуют соответствующие анионы, которые атакуют ацильные группы, например, в диалкилбензоилфосфонатах, что приводит после перегруппировки с расширением цикла к дигидротиадиазинонам (**397**) [161]. Действие гидроксиламина на 1,3,4-тиадиазолы (схема 227) приводит в некоторых случаях к 2-аминозамещенным с хорошим выходом [160]. Реакция с аминами приводит к триазолинтионам (см., например, схему 228) [174].

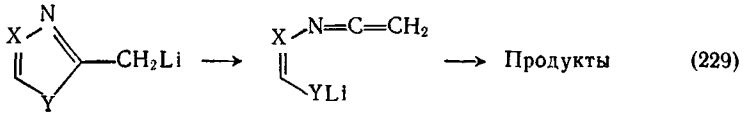


Для незамещенного 1,3,4-тиадиазола неизвестно ни одной реакции электрофильного замещения. Его нитрование не идет, а в случае 2-фенил-1,3,4-тиадиазола образуются продукты нитрования фенильного заместителя [174]. Может быть осуществлено алкилирование по атому азота гетероцикла (даже тогда, когда доступна экзоциклическая аминогруппа в положении 2) [174]; при использовании сильных алкилирующих агентов, например солей триалкилоксония [161], могут быть получены, как и в случае 1,2,4-тиадиазолов, дичетвертичные соли (**398**). Изучен механизм и кинетика реакции алкилирования [70, 176]. В случае 2-ацетамидо-1,3,4-тиадиазолов алкилирование идет по атому азота цикла или атому азота ацетамидной группы в зависимости от реагента; так, при использовании системы метилбромид — метоксид образуется соединение (**399**), а при использовании метилиодида и бутоксида — продукт (**400**) [174]. Аналогичные исследования проводились и с 1,3,4-селенадиазолами [161].



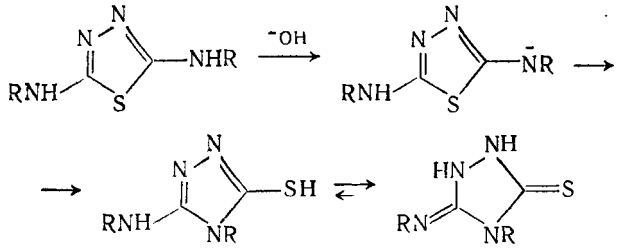
Алкильные заместители 1,3,4-тиадиазолов активированы; так, метильная группа в положении 2 может конденсироваться с альдегидами в присутствии хлорида цинка (катализатор) [174]. Эта реакция конденсации, обычная для азолов, в случае тиадиазолов облегчается их кватернизацией. Литирование метильной группы

в положении 2 при комнатной или более низкой температуре приводит к раскрытию цикла, что обычно наблюдается для 2-литийметильных производных тиазолов, 1,3,4-тиадиазолов и 1,3,4-оксадиазолов (схема 229) [140].



(229)

2-Амино-1,3,4-тиадиазолы существуют, вероятно, в аминоформе [174]. Они легко диазотируются; образующиеся при этом производные, как и в случае 1,2,4-тиадиазолов, активны в реакциях сочетания: они сочетаются с высокими выходами даже с *м*-ксилолом и мезитиленом [174]. Нитрит кобальта(III)-натрия с сульфидом меди превращают диазонийхлориды в 2-нитро-1,3,4-тиадиазолы [174]. При диазотировании образуются устойчивые первичные нитрозамины, а при термолизе в бензоле — 2-фенил-1,3,4-тиадиазолы, возможно по реакции Гомберга — Бахмана, протекающей через тиадиазолильный радикал [161]. 2,5-Диамино-1,3,4-тиадиазолы изомеризуются (схема 230), давая 1,3,4-триазолы [168]. Подобные перегруппировки цикла происходят и при взаимодействии 2-имино-5-тионо-1,3,4-тиадиазолидинов с аминами [161].

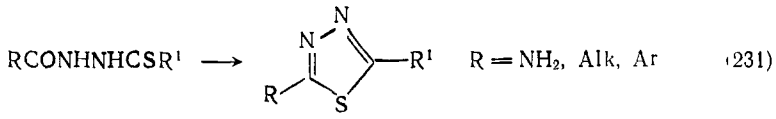


(230)

В твердом состоянии гидрокси-1,3,4-тиадиазолы существуют главным образом в кетоформе [18, 174], а 2-тиолы — в виде 2-тионов. Тиол-тионовое равновесие в 2,5-дитиолах было изучено спектроскопически и была предложена тионотиоловая структура [161]. Окисление алкилтиопроизводных приводит к сульфонам, не затрагивая цикла [174].

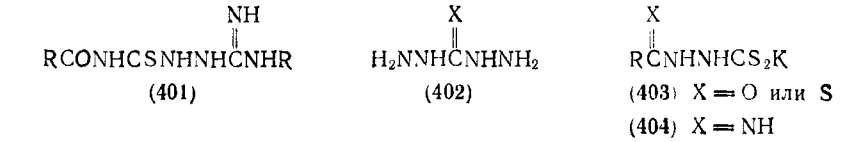
Альдегидные группы в положении 2 могут существовать в виде устойчивых гидратов, что отражает электроноакцепторные свойства цикла. 2-Карбоксилаты довольно неустойчивы и склонны к декарбоксилированию, однако электронодонорный заместитель в положении 5 повышает их стабильность [174].

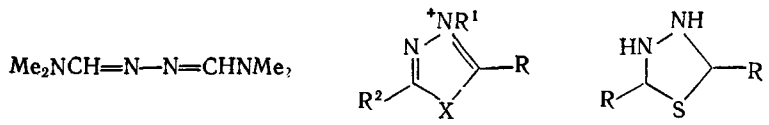
Синтезы 1,3,4-тиадиазолов подробно рассмотрены в обзорах [172, 174], поэтому здесь приведены только наиболее характерные примеры. Большая часть синтезов основана на циклизации тиосемикарбазидов или соединений, содержащих фрагмент S—C—N—N—C—S. Стандартным методом получения 1,3,4-тиадиазолов является циклизация ацилтиосемикарбазидов с одновременной дегидратацией. В качестве дегидратирующих агентов используют фосфорную, серную и сульфоновые кислоты (схема 231) [158, 160].



(231)

Взаимодействие диацилгидразидов с P_2S_5 непосредственно приводит к 2,5-дизамещенным 1,3,4-тиадиазолам. При действии HCl или ацетилхлорида аминогуанидины (**401**) циклизуются в производные 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазолов. Гидразиды угольной и тиоугольной кислот (**402**; X = O или S) вступают с ароилизотиоцианатами в реакцию присоединения — циклизации, приводящую со средними выходами к 2-ароиламидо-5-гидрокси-1,3,4-тиадиазолам. Аддукты гидразидов тиокарбоновых кислот и карбодиимидов тоже превращаются в 1,3,4-тиадиазолы. Меркаптопроизводные получаются как при реакции бензимидразонов (**404**) с CS_2, так и из дитиокарбазатов (**403**), образующихся при реакции бензогидразидов и тиобензогидразидов с CS_2. Вариантом отмеченного выше синтеза 1,3,4-тиадиазолов является получение их 2-амино-5-меркаптопроизводных при взаимодействии дитиокарбазатов с бромцианом. Незамещенный 1,3,4-тиадиазол (**362**) легко получается при обработке соединения (**405**) H_2S. Известны многие другие внутримолекулярные циклизации [158, 160], в том числе взаимодействие тиосемикарбазидов с ортоэфирами, приводящее к образованию монозамещенных продуктов. Оксадиазолиевые соли (**406**) при обработке сульфидом натрия и далее смесью уксусного ангидрида и хлорной кислоты образуют с высоким выходом 1,3,4-тиадиазолиевые аналоги (**407**). В некоторых случаях 1,3,4-оксадиазолы обработкой P_2S_5 могут быть непосредственно превращены в 1,3,4-тиадиазолы. Известны синтезы 1,3,4-селенадиазолов, основанные на некоторых из описанных выше циклизаций, с использованием, например, ацилселенокарбазидов [160]. К числу смешанных способов получения относится реакция диазометана с тиобензоилхлоридом, приводящая к 2-фенил-1,3,4-тиадиазолу [158], взаимодействие альдегидов с гидразином и H_2S с образованием соединений типа (**408**), которые при нагревании с серой в пиперидине с высокими выходами дают 2,5-дизамещенные 1,3,4-тиадиазолы [174], и другие, рассмотренные в обзоре [161].





(405) (406) X = O (407) X = S (408)

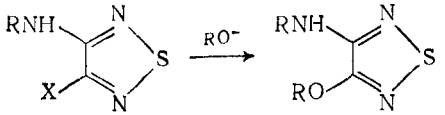
1,3,4-Тиадиазолы широко применяют в качестве фармацевтических препаратов, ингибиторов окисления, цианиновых красителей, комплексообразующих реагентов. При их сополимеризации с дихлорангидридами ароматических кислот получают полимеры с ценными механическими свойствами [160].

20.1.6.4. 1,2,5-Тиадиазолы и 2,1,3-бензотиадиазолы [5, 6в, 34, 158, 177]

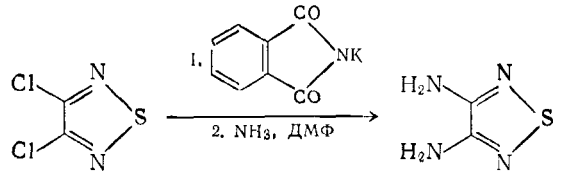
В обзорах [160, 161] суммированы результаты теоретических, физических и спектроскопических исследований рассматриваемых соединений. Эти слабоосновные вещества протонируются в 96 %-ной H_2SO_4 [177], дают сульфаты и перхлораты, а также комплексы с тяжелыми металлами. Сравнение дипольных моментов 2,1,3-бензоксадиазолов, 2,1,3-бензотиадиазолов и 2,1,3-бензоселенадиазолов показывает, что происходит закономерное возрастание мезомерного переноса заряда от кислорода к сере и далее к селену; это значит, что для 2,1,3-бензоксадиазолов можно предположить *орто*-хиноидное строение и что сернистые и селеновые аналоги проявляют возрастающий ароматический характер [160, 161]. Для аценафто[1,2-*c*]-1,2,5-тиадиазола опубликованы точные данные рентгеноструктурного анализа [161]. Незамещенный 1,2,5-тиадиазол поглощает в УФ-области при 253 нм (ε 7800), а метильная, амино- и карбоксигруппы вызывают батохромные сдвиги [177]. Подробно изучены ИК-спектры и спектры КР галоген-1,2,5-тиадиазолов, и для всех основных колебаний сделаны отнесения [161]. Спектр ЯМР 1,2,5-тиадиазола содержит синглет при δ 8,70, сравнимый с δ 8,64 для 1,2,5-оксадиазолов, но степень ароматичности, характеризуемая энергией резонанса, не согласуется со значениями химических сдвигов [177]. Эти соединения термически очень устойчивы; в масс-спектре соединения (**363**) основным пиком является пик, соответствующий молекулярному иону, а осколочными ионами являются $HCNS^+$, HCN^+ и S^+. 1,2,5-Тиадиазол представляет собой жидкость с т. кип. 94 °С, чувствительную к окислению; например, перуксусная кислота вызывает расщепление цикла. 1,2,5-Тиадиазолы относительно устойчивы к действию кислот; некоторые производные разлагаются основаниями. При фотолизе 1,2,5-тиадиазолы дают алкил(арил)цианиды и серу [13].

Галоген- и арилсульфонил-1,2,5-тиадиазолы могут вступать в реакции нуклеофильного замещения (схемы 232, 233) [177, 178].

Амиды металлов могут при атаке по атому серы вызывать расщепление цикла, подобно тому, как это наблюдалось в случае диалкил- и диарил-1,2,5-тиадиазолов под действием алкиллитиевых или гриньяровых реагентов. Обнаружено, что 3,4-дихлор-1,2,5-тиадиазолдиоксиды-1,1 в реакциях с нуклеофилами ведут себя подобно ацилгалогенидам [177].

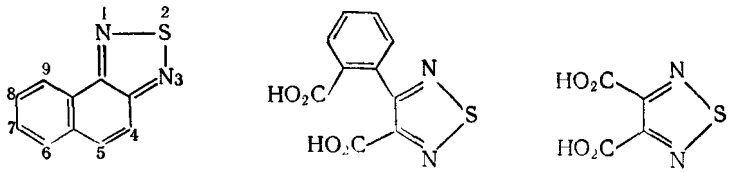


(232)



(233)

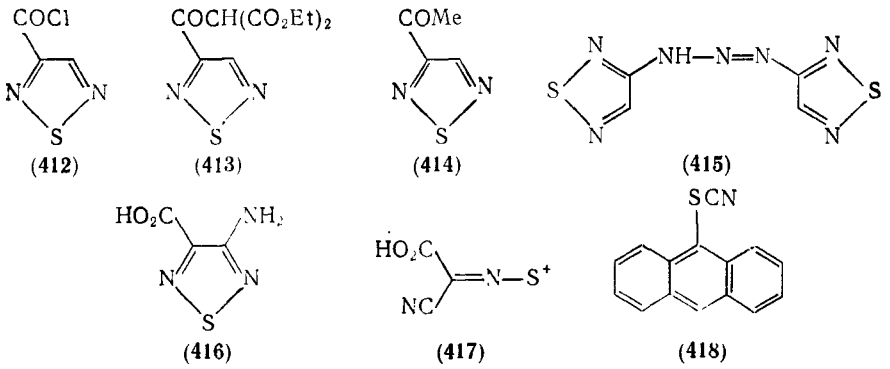
Попытки проведения реакций Фриделя — Крафтса, галогенирования, нитрования 1,2,5-тиадиазолов показали, что эти соединения инертны к электрофильному замещению [177]. Однако обработкой D_3PO_4 при 250 °С удается провести с низким выходом электрофильное дейтерирование. Известны некоторые примеры электрофильного замещения монозамещенных 1,2,5-тиадиазолов, имеющих активирующие группы (например, амино- или метильную группу), с образованием галогенпроизводных [177]. 2,1,3-Бензотиадиазолы реагируют в расплаве (железный катализатор) с бромом с образованием 4,5,6,7-тетрабром-аддуктов, а 4-бром-2,1,3-тиадиазол можно сульфировать в положение 7 [161]. Конденсированные 1,2,5-тиадиазолы, например (**409**), нитруются в положения 6 и 9 [15, 86] и галогенируются в положения 4 и 7 [160, 161], однако возможно получение и других изомеров. При окислении соединения (**409**) хромовой кислотой получается дикислота (**410**).



(409) (410) (411)

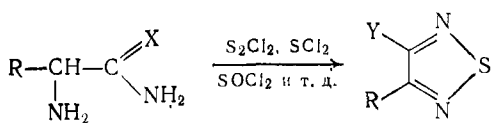
Окисление 2,1,3-бензотиадиазола (**364**) озоном или перманганатом приводит к дикислоте (**411**), которая декарбоксилируется при 200 °С с образованием незамещенного 1,2,5-тиадиазола (**363**) [6в], а в горячем нитробензоле — с образованием монокарбоновой кислоты [160]. При действии на 2,1,3-бензотиадиазолы $SnCl_2$ — HCl происходит восстановительное расщепление цикла и образование о-фенилендиаминов [140, 160].

Алкильные заместители проявляют реакционную способность, обусловленную электроноакцепторным эффектом гетероцикла, что приводит к дестабилизации карбениевых ионов, стабилизации карбанионов, уменьшению вероятности реакций по типу S_N1 и увеличению вероятности реакций S_N2 [177]. Например, алкильные заместители очень активны в реакциях типа S_N2 и могут вступать в реакции конденсации. Электроноакцепторное влияние гетероцикла проявляется также в высокой кислотности связанных с ним карбоксильных групп. Дикарбоновая кислота имеет на первой и второй ступенях ионизации pK_a 1,59 и 4,14, соответственно, а монокарбоновая кислота имеет pK_a 2,47 (для *о*-нитрофенола pK_a 2,18). Галоген в хлорангидридах (412) очень легко замещается; например, обработка этоксимагниймалоновым эфиром приводит к соединению (413), при кислотном гидролизе которого получается кетон (414) [177]. Неожиданную реакционную способность, обусловленную влиянием гетероцикла, проявляет хлорангидрид (412), образующий при взаимодействии с диалкилкадмием алкилкетоны. Борогидрид натрия или лития восстанавливает соединение (412) до первичного спирта. Аминные заместители проявляют слабоосновный характер, они ацилируются, но диазотирование протекает необычно и приводит к соединению (415) вследствие взаимодействия не вступившего в реакцию амина с нитрозамином или сильной электроположительной диазониевой группой. Спектроскопически было показано, что протонирование происходит по атому азота гетероцикла, как и в случае 2- и 4-аминопиридинов [177]. Диазотирование соединения (416) приводит к продукту расщепления цикла (417), который реагирует с антраценом, образуя 9-нитроантрацен и 9-тиоцианатоантрацен (418) [101]. Гидроксигруппы обладают заметно кислым характером (pK_a 5,10, что близко к значению pK_a уксусной кислоты) [177]. Интересно, что введение этоксигруппы снижает pK_a на 0,7, это указывает на преобладание —*I*-эффекта. В ИК-спектрах гидроксипроизводных имеется полоса, характерная для гидроксигруппы; алкилирование происходит по кислороду. 3-Меркапто-1,2,5-тиадиазолы существуют, по-видимому, в тионной форме [161].



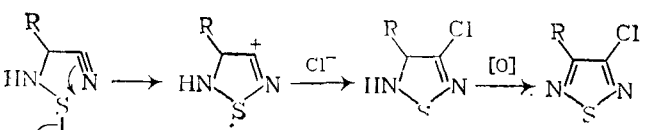
(412) (413) (414) (415) (416) (417) (418)

Синтезу 1,2,5-тиадиазолов посвящено относительно малое число работ, причем большая часть публикаций касается конденсированных циклических систем. При взаимодействии α-диаминов с S_4N_4, S_2Cl_2 или $SOCl_2$ получаются 1,2,5-тиадиазолы. Для получения 1,2,5-селенадиазолов используют Se_2Cl_2 [160, 177]. Амиды α-аминокислот и амидины также реагируют с этими реагентами с образованием гидрокси-1,2,5-тиадиазолов (схема 234). α-Аминонитрилы реагируют с S_2Cl_2 или Cl_2 с образованием соответственно моно- и дихлорпроизводных; возможный механизм последнего процесса представлен в схеме (235) [177]. Дициан и его производные с помощью некоторых из этих реагентов также могут быть превращены в 1,2,5-тиадиазолы. В уникальной реакции (схема 236) продукт получается со средними выходами [117]. Аналогичные реакции, например конденсация $SOCl_2$ с *о*-диаминами (419), позволяют получать 2,1,3-бензотиадиазолы [6б, 6в]. С диоксидом селена получаются 2,1,3-бензоселенадиазолы. При проверке ранних сообщений было показано, что *о*-диоксимы (420) превращаются действием SCl_2 в бензотиадиазол (364) и *N*-оксид (421) [160]. Подобные продукты образуются и из диоксима (422). Другие пути получения 1,2,5-тиадиазолов включают взаимодействие S_4N_4 с этиленами, приводящее с низким выходом, но простым путем к арилзамещенному (423) [177]; известны также родственные реакции с гидроароматическими соединениями, в которых используется нагревание или фотолиз. Сравнительно недавно было показано, что тритиазилтрихлорид (трихлортритиатриазин; $S_3N_3Cl_3$) реагирует с аценафтиленом и стильбеном, образуя конденсированные 1,2,5-тиадиазолы [179]. Однако возможно и другое направление реакции, которое проявляется в случае менее активных олефинов и приводит к конденсированным изотиазолам.

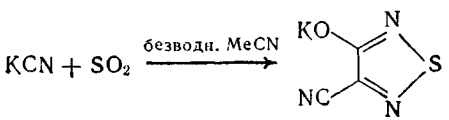


(234)

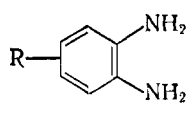
X = O, NH; Y = OH, NH_2



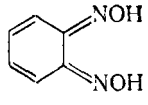
(235)



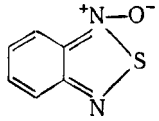
(236)



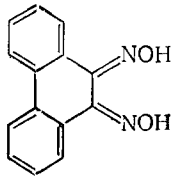
(419)



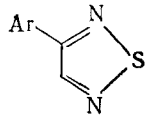
(420)



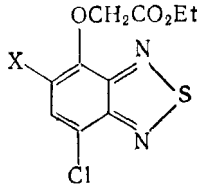
(421)



(422)



(423)



(424) X = Cl, Me

Применение 1,2,5-тиадиазолов суммировано в обзорах [34, 177]; среди обнаруженных потенциально важных соединений имеются производные **(424)**, которые являются мощными и селективными регуляторами роста растений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *R. H. Wiley*, Chem. Rev., 1945, **37**, 401.
2. *J. W. Cornforth*, in 'The Chemistry of Penicillins', Princeton University Press, Princeton, New Jersey, 1949.
3. 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1956, vol. 5 [Гетероциклические соединения./Под ред. Р. Эльдерфилда, Т. 5. М., Издатинлит, 1961].
4. *I. J. Turchi and M. J. S. Dewar*, Chem. Rev., 1975, **75**, 389.
5. 'Aromatic and Heteroaromatic Chemistry' (Specialist Periodical Reports), The Chemical Society, London (а), 1973, vol. **1**; (б) 1974, vol. 2; (в) 1975, vol. 3.

6а. См., например: *L. A. Paquette*, 'Principles of Modern Heterocyclic Chemistry', N. A. Benjamin, New York, 1968 [*Л. Пакетт* Основы современной химии гетероциклических соединений. М., Мир, 1971].

6б. *A. R. Katritzky and J. M. Lagowski*, 'The Principles of Heterocyclic Chemistry', Chapman and Hall, London, 1967.

6в. *M. H. Palmer*, 'The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds', E. Arnold, London, 1967.

6г. *J. A. Joule and G. E. Smith*, 'Heterocyclic Chemistry', Van Nostand Reinhlod, London, 1972 [*Дж. Джоуль, Г. Смит.* Основы химии гетероциклических соединений. М., Мир, 1975].

7. 'Physical Methods in Heterocyclic Chemistry', ed. A. R. Katritzky, 1971, vol. 4, p. 187.
8. *J. H. Bowie, P. F. Donaghue, H. J. Rodda, R. G. Cooks, and D. H. Williams*, Org. Mass Spectrometry, 1968, **1**, 13; *H. Nakata, H. Sakurai, H. Yoshizumi, and A. Tatematsu*, ibid., 199.
9. *L. W. Deady*, Austral. J. Chem., 1973, **26**, 1949.
10. *R. Gompper and F. Effenberger*, Chem, Ber., 1959, **92**, 1928; *V. M. Dziomko and I. V. Ivashchenko*, Zhur. org. Khim., 1973, **9**, 2191 [*В. М. Дзиомко, И. В. Иващенко*, ЖОрХ, 1973, **9**, 2191].
11. *R. Breslow*, J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 3719.
12. *H. H. Wasserman, F. J. Vinick, and Y. C. Chang*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 7180.
13. *A. I. Meyers*, 'Heterocycles in Organic Synthesis', Wiley — Interscience, New York, 1974,

14. *O. Buchardt*, 'Photochemistry of Heterocyclic Compounds', Wiley-Interscience, New York, 1976.
15. См., например: *A. Padwa, J. Smolanoff, and A. Tremper*, Tetrahedron Letters, 1974, 29.
16. *M. Maeda, Y. Iwase, and M. Kojima*, J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 221.
17. *R. Filler*, Adv. Heterocyclic Chem., 1965, **4**, 75
18. *A. R. Katritzky and J. M. Lagowski*, Adv. Heterocyclic Chem., 1963, **2**, 3.
19. *V. Dryanska and C. Ivanov*, Synthesis, 1976, 37
20. *Y. Ueno and M. Okawara*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1972, **45**, 1797.
21. *M. J. Haddadin and A. Hassner*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 2650.
22. *D. Clerin, J.-P. Fleury, and H. Fritz*, J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 825.
23. *M. J. S. Dewar, P. A. Spanninger, and I. J. Turchi*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 925.
24. *A. F. Cockerill, A. Deacon, R. G. Harrison, D. J. Osborne, D. M. Prime, W. J. Ross, A. Todd, and J. P. Verge*, Synthesis, 1976, 591.
25. См., например: *H. A. Houwing, J. Wildeman, and A. M. van Leusen*, Tetrahedron Letters, 1976, 143, и приведенные там ссылки.
26. *P. A. Lowe*, см. сс. 5б, ch. 3.
27. *G. V. Boyd*, см. сс. 5б, ch. 4.
28. *G. V. Boyd*, см. сс. 5в, ch. 4.
29. *H. H. Wasserman and F. J. Vinick*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 2407.
30. *K. H. Grellmann and E. Tauer*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3104.
31. *A. W. Somerville*, см. сс. 5б, ch. 2.
32. *Z. T. Fomum, P. D. Landor, S. R. Landor, and G. B. Mpango*, Tetrahedron Letters, 1975, 1101.
33. *C. O. Wilson, O. Gisvold, and R. F. Doerge*, 'Textbook of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry', Pitman, London, 1966.
34. 'Sulphur, Selenium and Tellurium' (Specialist Periodical Reports), The Chemical Society, London (а) vol. 1, 1970; (б) vol. 2, 1973; (в) vol. 3, 1975.
35. *R. H. Wiley, D. C. England, and L. C. Behr*, 'Organic Reactions', Wiley New York, 1951, vol. VI, pp. 367—409 [*Р. Х. Уили, Д. К. Ингленд, Л. К. Бэр.*— В сб.: Органические реакции. Сб. 6. М., Издатинлит, 1953, с. 301—342].
36. *T. S. Griffin, T. S. Woods, and D. L. Klayman*, Adv. Heterocyclic Chem., 1975, **18**, 99.
37. *B. Prijs*, 'Kartothek der Thiazolverbindungen', 4 vols, Karger, Basel and New York, 1952.
38. См., например, сс. 18, а также: *E. Bulka*, in 'Organic Selenium Compounds', ed D. L. Klayman and W. W. H. Gunther, Wiley — Interscience, New York, 1973, pp. 449—496; *L. G. C. Brooker, J. A. Ford, and E. J. van Lare*, ibid., p. 507.
39. *J. Metzger*, Z. Chem., 1969, 99.
40. *J. C. Panizzi, C. Davidovics, R. Guglielmetti, G. Mille, J. Metzger, and J. Chouteau*, Canad. J. Chem., 1971, **49**, 956.
41. *R. G. Buttery, L. C. Ling, R. E. Lundin*, J. Agric, Food Chem., 1973, **21**, 488
42. *F. Kurtzer*, см. сс. 34а, ch. 13.
43. *G. Asato*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 2544.
44. *H. J. M. Dou, G. Vernin, and J. Metzger*, J. Heterocyclic Chem., 1969, **6**, 575.
45. *M. Baule, R. Vivaldi, J. C. Poite, H. J. M. Dou, G. Vernin, and J. Metzger*, Bull. Soc. chim France, 1972, 2679.
46. *Y. Tamura, H. Hayashi, J.-H. Kim, and M. Ikeda*, J. Heterocyclic Chem., 1973 **10**, 947.
47. *G. B. Barlin*, см. сс. 5а, ch. 8.
48. *J. Bourdais, D. Abenheim, B. Sabourault, and A. Lorre*, J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 491.
49. *F. Kurtzer*, см. сс. 34б, ch 14: *M. Fiorentino, L. Testaferri, M. Tiecco, and L. Troisi*, J. C. S. Chem. Comm., 1977, 317, и приведенные там ссылки.
50. *F. Kurtzer*, см. сс. 34в, ch. 14.
51. *F. Kurtzer*, см. сс. 34б, ch. 13.
52. *P. Haacke, L. P. Bausher, and J. P. McNeal*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 7045.

53. *J. Fabian*, см. сс. 34в, ch. 17.
54. *D. S. Kemp and J. T. O'Brien*, J. Amer. Chem Soc., 1970, **92**, 2554
55. *W. J. Spillane H. J.-M. Dou and J. Metzger*, Tetrahedron Letters, 1976, 2269.
56 *O. Attanasi, G. Bartoli, and P. E. Todesco*. J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 1021; *G. Bartoli, M. Lelli, F. Ciminale, and O. Attanasi*, J. C. S. Perkin II, 1977, **20**, и приведенные там ссылки.
57. *F. Minisci*, Synthesis, 1973, 1.
58 *M. Baule, G. Vernin, H. J.-M. Dou, and J. Metzger*, Bull. Soc. chim. France, 1971, 2083.
59. *S. R. Challand*, см. сс. 5а, ch. 9.
60. *S. Hunig, D. Scheutzow, H. Schaf, and H. Quast*, Annalen, 1972, **765**, 110.
61. *F. Kurtzer*, см. сс. 34а, ch. 14
62. *G. V. Boyd*, см. сс. 5б, ch. 10.
63. *F. Kurtzer*, см. сс. 34в, ch. 12.
64. См., например, сс. 14, а также: *E. E. van Tamelen and T. H. Whitesides*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 6129; *R. M. Kellogg*, Tetrahedron Letters, 1972, 1429; *G. Vernin, C. Riou, H. J.-M. Dou, L. Boncasse, J. Metzger, and G. Loridan*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 1743· *M. Maeda and M. Kojima*, Tetrahedron Letters, 1973, 3523.
65. *E. Glotter and M. D. Bachi*, Israel J. Chem., 1970, **8**, 633.
66 *J. H. Davies, R. H. Davis, and R. A. G. Carrington*, J. C. S. Perkin I, 1972, 1983.
67. *T. Nagai, Y. Fukushima, T. K. Kuroda, H. Shimizu, S. Sekiguchi, and K. Matsui*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 2600.
68. *C. H. Cheu*, J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 1079.
69. *P. G. Sammes*, Chem. Rev., 1976, **76**, 113.
70. *E. F. V. Scriven*, см. сс. 5б, ch. 7.
71. *F. Kurtzer*, см сс. 34в, ch. 13.
72. *J. Ciernik*, Coll. Czech. Chem. Comm., 1972, 37, 2273.
73. *K. T. Potts, D. R. Choudhury and T. R. Westby*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 186.
74. *H. Feuer and J. P. Lawrence*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 3662.
75. *V. Calo, L. Lopes, and P. E. Todesco*, J. C. S. Perkin 1, 1972, 1652.
76. *A. McKillop, T. S. Sayer, and G. C. A. Bellinger*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 1328.
77. См., например: *L. J. Altman and S. L. Richheimer*, Tetrahedron Letters, 1971, 4709; *A. I. Meyers, R. Munavu, and J. Durandetta*, ibid., 1972, 3929.
78. *H. Stetter, R. Y. Ramsch, and H. Kuhlmann*, Synthesis, 1976, 733.
79. *R. H. Wiley*, in 'Organic Reactions', Wiley, New York, 1951 [см. сс. 35].
80. *T. S. Griffin, T. S. Woods, and D. L. Klayman*, Adv. Heterocyclic Chem., 1975, **18**, 109.
81. *I. Iwataki*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1972, **45**. 3218.
82. *K.-Y. Akiba, M. Ochiumi, T. Tsuchiya, and N. Inamoto*, Tetrahedron Letters, 1975, 459.
83. *R. Lantzsch and D. Arlt*, Synthesis, 1975, 675.
84. *J.-C. Meslin and H. Quiniou*, Synthesis, 1974, 298
85 *A. S. Shawali and A. O. Abdelhamid*, J Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 45 и приведенные там ссылки.
86. *G. D. Hartman and L. M. Weinstock*, Synthesis, 1976, 681.
87. *P. Dubs and R. Stuessi*, Synthesis, 1976, 696.
88. *K. Clarke, C. G. Hughes, and R. M. Scrowston*, J. C. S Perkin I, 1973, 356.
89. *J. Perregaard and S.-O. Lawesson*, Acta Chem. Scand., 1975, **B29**, 604.
90. *M. J. Spitulnik*, Synthesis, 1976, 730.
91. *P. T. S. Lau and T. E. Gompf*, J. Org. Chem , 1970, **35**, 4103.
92. *J. Chodowska-Palicka and M. Nilsson*. Synthesis, 1974, 128.
93. См. сс. 34в, pp. 638—641, а также: *J. Jung, C.-An Chin and P.-S. Song*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 3949, и приведенные там ссылки.
94. *N. K. Kochetkov and S. D. Sokolov*, Adv. Heterocyclic Chem , 1963, **2**, 365.
95. 'Five- and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen', in 'Chemistry of Heterocyclic Compounds', ed. A. Weissberger, Interscience, New York, 1962.

96 *R. A. Barnes*. in 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley. New York, 1967.
97. *K.-H. Wunsch and A. J. Boulton*, Adv Heterocyclic Chem., 1967, **8**, 277
98 *C. W. Bird and G. W. Cheeseman* in Ref. 5b, chapter 6.
99. *E. F. V. Scriven*, in Ref. 5a, chapter 7
100. *G. Vernin, C. Siv, S. Treppendahl, and J. Metzger*, Helv. Chim. Acta, 1976, **59**, 1705.
101. *T. L. Gilchrist*, см. сс. 5а, ch. 11.
102. *T. L. Gilchrist*, см. сс. 5б, ch. 11.
103. *J. P. Ferris and R. W. Trimmer*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 13.
104. *T. Nishiwaki*, Synthesis, 1975. 20
105. *P. A. Lowe*, см. сс. 5в, ch. 3.
106. *D. S. Kemp and C. F. Hoyng*, Tetrahedron Letters, 1975, 4625.
107. *C. Kashima*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 526.
108. *A. J. Boulton, A. R. Katritzky, and A. Majid Hamid*, J. Chem. Soc. (C) 1967, 2005.
109. *M. Rucchia, N. Vivona, G. Cusmano, and G. Macaluso*, J. C. S. Perkin I, 1977, 589.
110. *G. Stork, M. Ohashi, H. Kamachi, and H. Kakisawa*, J. Org. Chem , 1971. **36**, 2784.
111. *C. Grundmann and P. Grunager*, 'The Nitrile Oxides', Spinger-Verlag, Berlin, 1971.
112. *V. Dal Piaz, S. Pinzauti, and P. Lacrimini*, Synthesis, 1975, 664; *G. A. Shvekhgeimer, A. Baranski, and M. Grzegozek*, ibid., 1976, 612.
113. *R. M. Sandifer, L. M. Shaffer, W. M. Hollinger, D. C. Reames, and C. F. Beame*, J. Heterocyclic Chem , 1976, **13**, 607.
114. *A. W. Somerville*, см. сс. 5в, ch. 2.
115. *P. D. Magnus*, см. сс. 5в, ch. 12.
116. *D. H. R. Barton, D. J. Collins, B. Halpern, and Q. N. Porter*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 2166.
117. *D. S. Kemp, and R. B. B. Woodward*, Tetrahedron, 1965, **21**, 3019.
118. *P. N. Preston and G. Tennant*, Chem. Rev., 1972, **72**, 627.
119. *A. R. Katritzky and J. M. Lagowski*, 'Chemistry of the Heterocyclic *N*-Oxides', Academic Press, London and New York, 1971.
120. *B. Loev*, J. Medicin. Chem., 1970, 738.
121. *L. L. Bambas*, in 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', ed. A. Weissberger, Wiley-Interscience, New York, 1952, vol. 4.
122. *F. Hubenett, F. H. Flock, W. Hansel, H. Heinze and Hd. Hofmann*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1963, 2, 714.
123. *R. Slack and K. R. H. Wooldirdge*, Adv. Heterocyclic Chem., 1965, **4**, 107.
124. *K. R. H. Wooldridge*, Adv. Heterocyclic Chem., 1972, **14**, 1.
125 *M. Davis*, Adv. Heterocyclic Chem., 1972, **14**, 43.
126. *F. Kurtzer*, см. сс. 34б, ch. 12.
127. *S. R. Challand*, см сс. 5б, ch. 9.
128. *S. R. Challand*, см. сс. 5б, ch. 9.
129. *A. W. K. Chan and W. D. Crow*, Austral. J. Chem., 1968, **21**, 2967.
130. *W. D. Crow and I. Gosney*, Austral. J. Chem., 1967, **20**, 2729.
131. *A. J. Boulton*, см. сс. 5а, ch. 5.
132. *J. Goerdeler and W. Mittler*, Chem. Ber., 1963, **96**, 944.
133. *F. Kurtzer*, см. сс. 34а, ch. 12.
134. *J. E. Franz and H. K. Pearl*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 1296.
135. *M. Davis, E Harnfeld, and T. Paproth*, Org. Prep. Proced. Internat., 1973, **5**, 197.
136. *A. Lawson and R. B. Tinkler*, Chem. Rev., 1970, **70**, 593.
137. *F. Eloy*, Fortschr. Chem. Forsch., 1963, **4**, 807.
138. *L. B. Clapp*, Adv. Heterocyclic Chem., 1976, **20**, 65.
139. *A. Selva, L. F. Zerilli, B. Cavalleri, and G. G. Gallo*, Org. Mass. Spectrometry, 1974, **9**, 558.
140. *T. L. Gilchrist*, см. сс. 5в, ch. 11.
141. *N. Götz and B. Zeeh*, Synthesis, 1976, 268.

142. *L. S. Wittenbrook*, J. Heterocyclic Chem., 1975, **12**, 37.
143. *J. E. Franz, R. K. Howe, and H. K. Pearl*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 620.
144. *G. Blankenstein and Möckel*, Z. Chem., 1962, **2**, 69.
145. *A. Dorlars, C.-W. Schellhammer, and J. Schroeder.* — Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, **14**, 665.
146. *E. P. Nesynow and A. P. Grekov*, Russ. Chem. Rev., 1964, 508 [*Е. П. Несынов, А. П. Греков*, Усп. хим., 1964, **33**, 1184].
147. *A. Hetzheim and K. Möckel*, Adv. Heterocyclic Chem., 1966, **7**, 183.
148. *R. A. Olofson and J. S. Michelman*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 1854.
149. *J. W. Barton*, см. сс. 5б, ch. 12.
150. *A. J. Boulton and P. B. Ghosh*, Adv. Heterocyclic Chem., 1969, **10**, 1.
151. *A. Gasco, V. Mortarini, G. Rus, and A. Serafino*, J. Heterocyclic Chem., 1973, **10**, 587, и приведенные там ссылки.
152. *F. Seng and K. Ley* Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 1009.
153. *A. J. Boulton*, см. сс. 5б, ch. 5.
154. *G. Calzaferri, R. Gleiter, K.-H. Knauer, H.-D. Martin, and E. Schmidt*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1974, **13**, 86.
155. *A. Gasco, V. Mortarini, R. Calvino, and A. Serafino*, Tetrahedron Letters, 1974, 627.
156. *K. Ley and F. Seng*, Synthesis, 1975, 415.
157. *P. B. Ghosh, B. Ternai, and M. W. Whitehouse*, J. Medicin. Chem., 1972, **22**, 123.
158а. *F. Kurtzer and L. E. Godfrey*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1963, **2**, 467.
158б. *W. A. Sherman*, in 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1961, vol. 7, p. 541 [*В. А. Шерман*, в кн.: Гетероциклические соединения./Под ред. Р. Эльдерфилда. Т. 7. М., Мир, 1965, с. 416].
159. *K.-P. Zeller, H. Meier, and E. Muller*, Tetrahedron, 1972, **28**, 1353.
160. *F. Kurtzer*, см. сс. 34б, ch. 15.
161. *F. Kurtzer*, см. сс. 34в, ch. 15.
162. *L. Benati, P. C. Montevecchi, A. Tundo, and G. Zanardi*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 1331.
163. *H. Buhl, B. Seitz, and H. Meier*, Tetrahedron, 1977, **33**, 449.
164. *G. Seybold and C. Heibl*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, **14**, 248.
165. *L. Benati, P. C. Montevecchi, and G. Zanardi*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 575.
166. *J. Laureni, A. Krantz, and R. A. Haidu*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 7872.
167. *T. L. Gilchrist, P. G. Mente, and C. W. Rees*, J. C. S.: Perkin I, 1972, 2165.
168. *F. Kurtzer*, см. сс. 34а, ch. 16.
169. *A. Shafiee*, J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 301.
170. *H. Meier, G. Trickes, and H. P. Braun*, Tetrahedron Letters, 1976, 171.
171. *S. Hunig*, Annalen, 1970, 738, 192.
172. *F. Kurtzer*, Adv. Heterocyclic Chem., 1965, **5**, 119.
173. *K. Leverenz*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 237.
174. *J. Sandström*, Adv. Heterocyclic Chem., 1968, **9**, 165.
175. *A. Shafiee, I. Lalezari, and M. Mirrashed*, J. Heterocyclic Chem., 1976, **1**, 117.
176. *E. F. V. Scriven*, см. сс. 5в, ch. 7.
177. *L. M. Weinstock and P. I. Pollack*, Adv. Heterocyclic Chem., 1968, **9**, 107.
178. *A. P. Komin and M. Carmack*, J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 13.
179. *D. H. R. Barton and W. A. Bubb*, J. C. S. Perkin I, 1977, 916.

20.2. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Дж. К. ЛАНДКВИСТ (formerly of ICI Pharmaceuticals Division, Alderley Park, Cheshire)

В объединенном указателе к томам 66—75 *Chemical Abstracts* упоминаются свыше 250 шестичленных циклических систем, имеющих два разных гетероатома или более, а также большое число бициклических или полициклических конденсированных или спирановых соединений, в основе которых лежат упомянутые моноциклические системы. В большинстве таких соединений гетероатомы вместе с соседними углеродными атомами образуют функциональные группы, напоминающие функции в ациклических соединениях, и химия таких гетероциклов подобна химии известных аналогов с открытой цепью. Особые химические и физические свойства, зависящие от циклического строения, проявляют, как правило, ненасыщенные или ароматические гетероциклы, и именно такие соединения будут основным объектом в данной главе. Здесь не будут обсуждаться циклические сложные эфиры и амиды оксикислот фосфора и мышьяка, а также циклические соединения, включающие кремний, бор или металлы.

В гетероциклах, включающих наряду с азотом другие гетероатомы, часто можно встретить проявления таутомерии типа CO—NH ⇄ C(OH)=N. Многие авторы предпочитают называть такие соединения гидроксисоединениями (номенклатура при этом проще). Это не означает, что подобные соединения всегда существуют в гидроксиформе, для решения таких вопросов нужно привлекать физические методы исследования, например спектроскопию.

20.2.1. ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ ИЛИ БОЛЬШИМ ЧИСЛОМ ГЕТЕРОАТОМОВ ИЗ ГРУППЫ КИСЛОРОДА (O, S, Se, Te) [1—3]

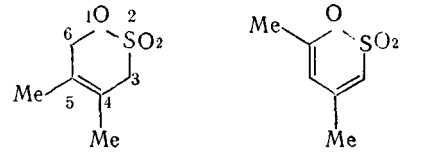
Насыщенные соединения, содержащие один атом кислорода и один атом серы, представлены 1,2-, 1,3- и 1,4-оксатианами, а наиболее ненасыщенные — 1,2-, 1,3- и 1,4-оксатиинами. Поскольку в отличие от 1,2- и 1,4-оксатиинов, имеющих две двойные связи, 1,3-оксатиины содержат лишь одну двойную связь, их иногда называют 1,3-оксатиенами.

Соединения 1,2-ряда известны только в виде их 2-оксидов (циклических сульфинатов) и 2,2-диоксидов (циклических сульфонатов, сультонов). Как и другие эфиры сульфокислот, эти диоксиды способны алкилировать нуклеофилы, образуя при этом 4-сульфобутильные производные. Ненасыщенный сультон 3,6-дигидро-4,6-диметил-1,2-оксатииндиоксид-2,2 (**1**), получаемый действием триоксида серы в диоксане на 2,3-диметилбутадиен, гидролизуется в 1000 раз быстрее, чем 1,2-оксатиандиоксид-2,2.

1,2-Оксатииндиоксиды-2,2 получают действием серной кислоты и уксусного ангидрида на α,β- или β,γ-ненасыщенные кетоны, имеющие разветвление в β-положении углеродной цепи; при этом из окиси мезитила получается 4,6-диметилзамещенное (**2**). Бромирование соединения (**2**) приводит к 5-монобромпроизводному, а затем к аддукту с другой молекулой брома. Соединение (**2**) при взаимодействии с первичными аминами при 140—200 °C превращается в 1,2-тиазиндиоксиды-1,1. При пиролизе 1,2-оксатииндиоксидов-2,2 происходит сужение цикла с потерей диоксида серы, причем с хорошими выходами получаются фураны.

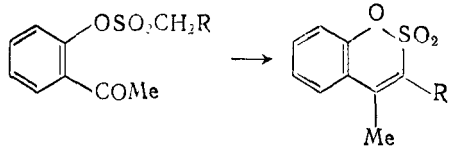
4-Метил-1,2-бензоксатиинди оксид-2,2 (3; R = H) и 4-метил-3-фенил-1,2-бензоксатиинди оксид-2,2 (3; R = Ph) получают нагреванием метансульфоната и бензилсульфоната 2-гидроксиацетофенона с гидроксидом калия в пиридине (схема 1), т. е. в условиях, напоминающих синтез хинолинов по Кэмпсу. 3,4-Двойная связь может быть восстановлена кипящей иодоводородной кислотой. 3-Фенилзамещенное устойчиво к щелочному гидролизу.

3,4-Дигидро-2,1-бензоксатиинди оксиды-1,1 (4; R = Me, H) получают взаимодействием *O*-метил- или *O*-ацетилэвгенола с серной кислотой. 3,4-Дигидро-3-оксо-2,1-бензоксатиинокси д-1 (5) получают диазотированием *o*-аминофенилуксусной кислоты и обработкой полученной соли диазония диоксидом серы и медью. Примером полициклического производного 1,2-оксатиина является циклический ангидрид 8-сульфонафтойной-1 кислоты (6).



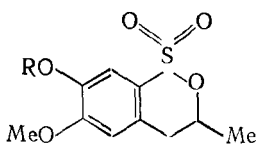
(1)

(2)

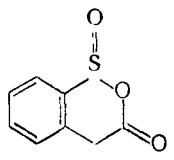


(1)

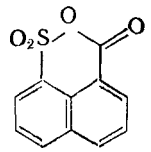
(3)



(4)



(5)

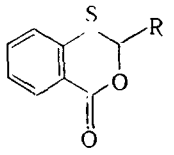


(6)

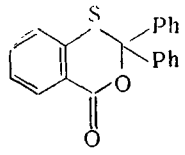
1,3-Оксатианы, представляющие собой *O,S*-ацетали, получали, например, взаимодействием кетонов с производными 3-меркаптопропанола в присутствии кислотных катализаторов. Образование 1,3-оксатианов может быть использовано для защиты карбонильных групп, например в синтезе стероидов, причем этот гетероцикл может быть впоследствии удален десульфуризацией с помощью никеля Ренея.

o-Меркаптобензойная кислота взаимодействует с предшественниками альдегидов, например винилацетатом или бензилидендиацетатом, образуя 3,1-бензоксатиинон ы-4 (7; R = Me, Ph), а продуктом реакции свинцовой соли той же кислоты с фосгеном является 3,1-бензоксатиинди он-2,4, который разлагается при 100—

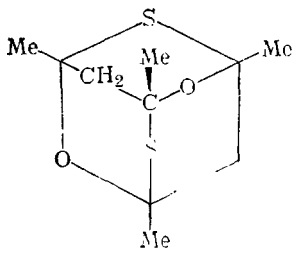
120 °C с образованием полимерного тиоэфира. 2,2-Дифенил-3,1-бензоксатиинон-4 (8) получают реакцией диазотированной антраниловой кислоты с тиобензофеноном. При действии на пентандион-2,4 сероводорода в концентрированной хлороводородной кислоте получают два сложных производных 1,3-оксатиана — 1,3,5,7-тетраметил-2,6-диокса-9,10-дитиаадаманта н (9) и 1,3,5,7-тетраметил-2,10-диокса-6,9-дитиаадаманта н (10) [4].



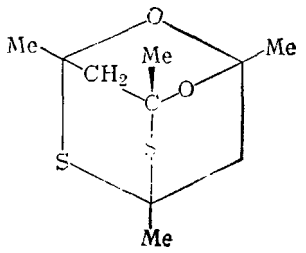
(7)



(8)



(9)

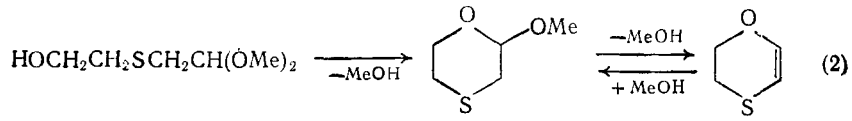


(10)

1,4-Оксатиан получают дегидратацией 2,2′-дигидроксидиэтилсульфида или взаимодействием 2,2′-дигалогендиэтилового эфира с сульфидом калия. Он представляет собой жидкость и может быть подобно 1,4-диоксану использован как растворитель в реакции Гриньяра. По химическим свойствам он сходен с диалкилсульфидами: образует комплексы с солями тяжелых металлов и аддукты с бромом, иодом и алкилиодидами. Его аддукты с триоксидом серы рекомендованы как сульфирующие и сульфатирующие агенты. Он легко окисляется до сульфоксида и сульфона, причем последний является хорошим растворителем в смеси с другими органическими растворителями.

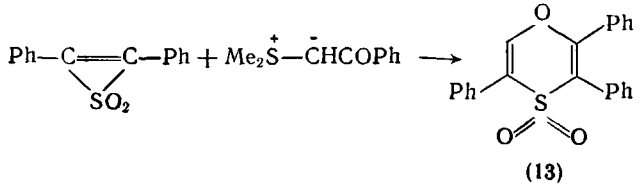
2-Метокси-1,4-оксатиан (11) получают действием хлороводорода в метаноле на 1-гидрокси-5,5-диметокси-3-тиапентан или катализируемым кислотой присоединением метанола к 5,6-дигидро-1,4-оксатиину. При нагревании с пентаоксидом фосфора он превращается в 5,6-дигидро-1,4-оксатиин (12) [5] (схема 2). Последний является простым виниловым эфиром и легко подвергается реакциям присоединения, а также расщепления по связи C—O. Конденсацией α-хлорбензилфенилкетона (дезилхлорида) с 2-меркаптоэтанолом и катализируемой кислотой циклизацией образовавшегося продукта получают 5,6-дигидро-2,3-дифенил-1,4-оксатиин.

2,6-Диэтокси-1,4-дитиандиоксид-4,4 может быть получен озонолизом 2,5-дигидротиофендиоксида-1,1 в присутствии этанола [6].



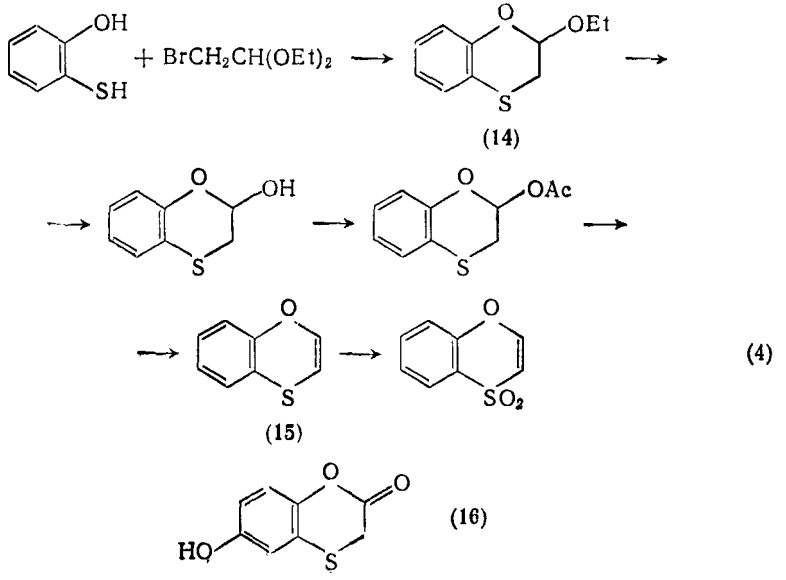
(2)

1,4-Оксатиины неизвестны, однако 2,3,5-трифенил-1,4-оксатиандиоксид-4,4 (**13**) получен реакцией дифенилтиирендиоксида с диметилсульфонийфенацилидом (схема 3) [7]; некоторые родственные сульфонамиды получены из бензоилсульфена и дифенилкарбодиимида.



(3)

2-Этоксибензо-1,4-оксатиан (**14**) синтезирован из 2-гидрокситиофенола и бромацеталя [8]. Он не отщепляет этанол над пентаоксидом фосфора, но соответствующее 2-ацетоксипроизводное при нагревании до 450—460 °C с хорошим выходом превращается в бензо-1,4-оксатиин (**15**) (схема 4). Это соединение легко полимеризуется, например путем образования пероксидов при выдерживании на воздухе, и дает нестабильное 2,3-дибромпроизводное. Формилирование по Вильсмайеру приводит к 2-формилзамещенному, а окисление пероксикислотами идет по атому серы и дает бензо-1,4-оксатиандиоксид-4,4. Присоединение меркаптоуксусной кислоты к 1,4-бензохинону дает 2,3-дигидро-6-гидрокси-1,4-бензоксатиинон-2 (**16**). Аналогично, из 1,4-бензохинона и 2-хлорэтилсульфиновой кислоты получается 2,3-дигидро-6-гидрокси-1,4-бензоксатиандиоксид-4,4.



(4)

Селеновый [2а] и теллуровый [3] аналоги 1,4-оксатиана — 1,4-оксаселенан и 1,4-оксателлуран (табл. 20.2.1) получают из 2,2′-дихлордиэтилового эфира и селенидов или теллуридов щелочных металлов. Они напоминают 1,4-оксатиан по способности к образованию дигалогенидов и метиодидов (метилселеноний- и метилтеллурониййодидов), однако продукты их окисления представляют собой дигидроксиды (последние получаются также из упомянутых дигалогенидов и оксида серебра), а при окислении азотной кислоты — гидроксинитраты. 1,4-Оксателлуран окисляется при выдерживании на воздухе. 1,4-Тиаселенан и 1,4-тиателлуран, получаемые аналогичным путем, также образуют аддукты с галогенами и метиодиды.

Феноксатиин (дибензо-1,4-оксатиин) (**17**; X = S) [9] (табл. 20.2.2) получают нагреванием дифенилового эфира с серой и хлоридом алюминия или нагреванием феноксателлурина (**17**; X=Te) с серой. Производные феноксатиина получают взаимодействием *о*-феноксибензолсульфиновых кислот с уксусным ангидридом и серной кислотой или конденсацией *о*-гидрокситиофенола с *о*-нитрохлорбензолами, имеющими дополнительные электроноакцепторные заместители. Маутнер [10] утверждал, что пикрилхлорид дает 2,4-динитрофеноксатиин, а 3,5-динитро-4-хлорбензойная кислота превращается в 1-нитрофеноксатиинкарбоновую-3 кислоту, деградация которой приводит к феноксатиинкарбоновой-3 кислоте (т. пл. 223—224 °C) и к феноксатиину (здесь использована принятая ныне нумерация, хотя ранее использовались другие системы нумерации). Строение этой карбоновой кислоты было подтверждено получением феноксатиинкарбоновой-2 кислоты (т. пл. 260—

Таблица 20.2.1. Аналоги диоксана

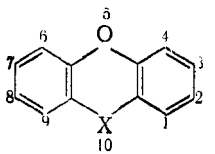
Соединение	Т. пл., °C	Т. кип., °C	Соединение	Т. пл., °C	Т. кип., °C
1,4-Оксатиан	—17	147—150	1,4-Оксаселенан	—	168
1,4-Оксатианоксид-4	45	—	1,4-Оксателлуран	6	90 (21 мм рт. ст.)
1,4-Оксатиандиоксид-4,4	130	—	1,4-Тиаселенан	107	—
			1,4-Тиателлуран	69,5	—

Таблица 20.2.2 Феноксатиин и аналогичные соединения

Соединение	Т. пл., °С	Соединение	Т. пл., °С
Феноксатиин	58 [a]	Феноксаселенин	88
Феноксатииноксид-10	158—159	Феноксателлурин	78—79
Феноксатииндиоксид-10,10	147—148	10,10-Дихлорфеноксателлурин	265

[a] Т. кип. 311 °С

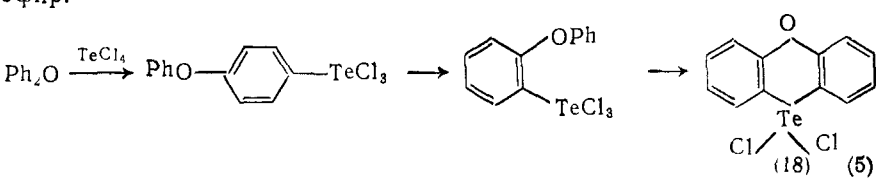
262 °С) путем, не вызывающим сомнения [из (феноксатиинил-2)-магнийбромида], так что описанное Маутнером динитрозамещенное, по-видимому, является 1,3-динитрофеноксатиином.


(17)

Феноксатиин представляет собой бесцветное вещество с запахом герани. Сообщается о его инсектицидной, антибактериальной и антгельминтной активности. Он изоморфен с фенотиазином, феноксаселенином и феноксателлурином, его молекула некопланарна и имеет изгиб по линии, соединяющий два гетероатома. Дипольный момент феноксатиина 1,09 Д (в бензоле и гексане) или 0,92 Д (в бензоле). Гетероцикл расщепляется действием 85 %-ного гидроксида калия при 195 °С с образованием 2,2′-дигидроксидифенилсульфида или действием натрия в жидком аммиаке: в этом случае получается *о*-фенокситиофенол. При кипячении с дифенилсиланом атом серы замещается дифенилсилильной группировкой. Феноксатиин легко окисляется до 10-оксида и 10,10-диоксида; диоксид устойчив к восстановлению, в то время как монооксид легко восстанавливается до феноксатиина. 2,8-Дибромфеноксатииндиоксид-10,10 получен циклизацией 4,4′-дибром-2-хлорсульфонилдифенилового эфира действием хлорида алюминия. 2,8-Диметилфеноксатиинoксид-10 получен аналогично из 2,2′-дигидрокси-5,5-диметилдифенилсульфоксида при действии серной кислоты. Электрофильное замещение феноксатиина (бромирование, сульфирование, ацилирование по Фриделю — Крафтсу) происходит в положениях 2 и 8. В условиях нитрования сначала происходит окисление до диоксида, а затем замещение с образованием 2-нитрофеноксатииндиоксида-10,10. Металлирование феноксатиина бутиллитием направляется в положение 4, однако монооксид и диоксид атакуются в положения 1 и 9.

Феноксаселенин [2б] (17; X = Se) получают нагреванием феноксателлурина с селеном. При этом образуется молекулярное соединение феноксаселенина и феноксателлурина, которое разделяют путем бромирования и последующего селективного дебромирования 10,10-дибромфеноксаселенина при обработке смеси ацетоном. 2-Карбоксифеноксаселениноксид-10 получен циклизацией 4′-карбоксифеноксифенилселениновой кислоты. В отличие от феноксатнина феноксаселенин легко образует аддукты с хлором и бромом. Он образует нестабильный диацетат, а также монооксид, который теряет кислород при нагревании до температуры плавления и вызывает разложение пероксида водорода.

Феноксателлурин (17; X = Te) получают восстановлением (например, бисульфитом) 10,10-дихлорфеноксателлурина (18), который образуется при нагревании дифенилового эфира с тетрахлоридом теллура (схема 5). Замещенные феноксателлурины синтезируют через соответствующие *о*-феноксифенилтеллуртрихлориды, которые получают из замещенных 2-феноксианилинов путем диазотирования, превращения в 2-феноксифенилмеркурхлорид и обработки последнего тетрахлоридом теллура. Атомы хлора в 10,10-дихлорфеноксателлурине легко обмениваются на атомы брома, иода или группы HSO_4. Нитрованию феноксателлурина предшествует образование 10,10-динитрата, после чего происходит замещение в положениях 2 и 8; в качестве примеси образуется небольшое количество 4-нитрозамещенного. Феноксателлурины очень устойчивы к действию сильных кислот, но при обработке гидроксидом калия отщепляется атом теллура и образуется дифениловый эфир.



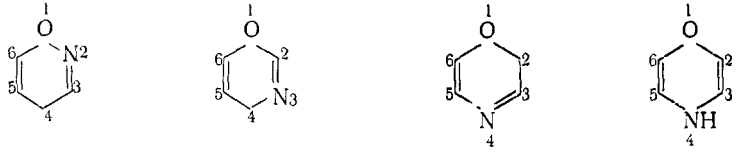
(18) (5)

В концентрированной серной кислоте феноксатиин, феноксаселенин и феноксателлурин проявляют галохромию. При этом происходит восстановление серной кислоты; изменение окраски от фиолетовой до красной обусловлено возникновением катион-радикалов, образующихся при одноэлектронном окислении. Аналогично ведет себя и феноксазин. Феноксателлурин образует молекулярные соединения с веществами, имеющими сходную с ним структуру, и комплексы с переносом заряда с 1,3,5-тринитробензолом, пикриновой кислотой и пикрилхлоридом. При взаимодействии в твердой фазе (без растворителя) металлов или феноксателлурина, феноксаселенина либо феноксатинна с феноксателлурин-10,10-динитратом (или другими подобными солями) образуются глубоко окрашенные вещества, аналогичные хингидронам [11].

20.2.2. ГЕТЕРОЦИКЛЫ С АТОМАМИ КИСЛОРОДА И АЗОТА

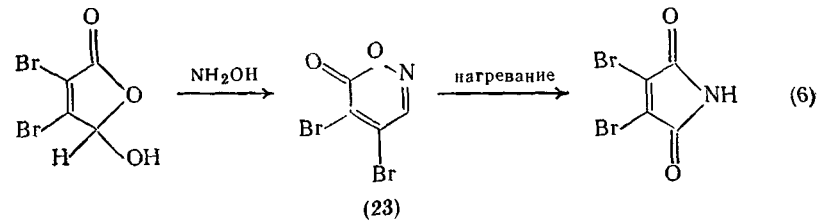
20.2.2.1 Оксазины [12]

Известны три ряда соединений, имеющих один атом кислорода и один атом азота в шестичленном цикле; они являются производными 1,2-, 1,3- и 1,4-оксазина. Из-за двухвалентности кислорода родоначальная циклическая система имеет только две двойные связи, причем в каждом из рядов существует изомерия, определяемая положением «дополнительного» атома водорода, который может находиться в метиленовой группе или в иминогруппе. В соответствии с номенклатурными правилами IUPAC, положение этого атома водорода (или заместителя, стоящего на его месте) обозначается так, как показано для соединений (19)—(22). В более старой литературе локант атома водорода часто помещали после локантов гетероатомов; так, соединение (19) называли 1,2,4*H*-оксазином или 1,2,4-оксазином.



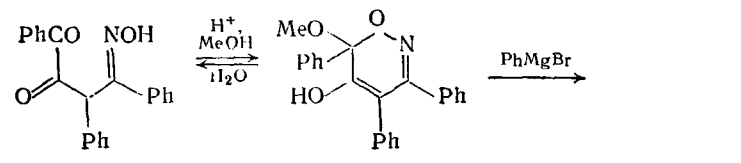
(19) 4*H*-1,2-оксазин (20) 4*H*-1,3-оксазин (21) 2*H*-1,4-оксазин (22) 4*H*-1,4-оксазин

1,2-Оксазины являются циклическими производными гидроксиламина и это используется в большой группе методов синтеза, которые включают циклизацию оксимов или взаимодействие гидроксиламина с ненасыщенными 1,4-дикарбонильными соединениями либо с α,β-ненасыщенными γ-оксокарбоновыми кислотами. Например, мукобромная кислота при реакции с гидроксиламином превращается в 4,5-дибром-6*H*-1,2-оксазинон-6 (**23**). Мукохлорная и другие формилакриловые кислоты дают оксимы, которые можно дегидратировать серной кислотой. Образующиеся при этом оксазины, например (**23**), перегруппировываются при нагревании в соответствующие малеимиды (схема 6), гидролиз которых дает малеинаты аммония. Аналогично из 2-метил-4-оксопентен-2-овой кислоты и 2-бензоил-1-фенилакриловой кислоты получают 3,5-диметил-6*H*-1,2-оксазинон-6 и 3,5-дифенил-6*H*-1,2-оксазинон-6, соответственно. Взаимодействие с гидроксиламином *цис*-дибензоилфенилэтилена (1,2,4-трифенилбутен-2-диона-1,4) приводит к 6-гидрокси-3,5,6-трифенил-6*H*-1,2-оксазину, а катализируемая кислотой циклизация 4-гидроксимино-1,3,4-трифенилбутандиона-1,2 (**24**) в метаноле дает 5-гидрокси-6-метокси-3,4,6-трифенил-6*H*-1,2-оксазин (**25**). Последний при гидролизе горячей водой превращается в исходный оксим (**24**), а при действии фенилмагнийбромида — в 5-гидрокси-3,4,6,6-тетрафенил-6*H*-1,2-оксазин (**26**), *N*-алкилированием которого может быть получен, например, 5,6-дигидро-3,4,6,6-тетрафенил-2-этил-2*H*-1,2-оксазинон-5 (**27**) (схема 7). 3,6-Дифенил-6*H*-1,2-оксазин получают нагреванием 3-нитро-1,4-дифенилбутен-3-она-1 с гидроксиламином в смеси пиридина и этанола. Кислотный гидролиз замещенных β-карбамоилциннамогидроксамовых кислот приводит к 5-арил-3-гидрокси-6*H*-1,2-оксазинонам-6.

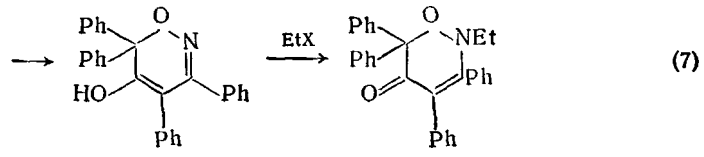


(6)

(23)



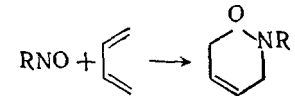
(24) (25)



(7)

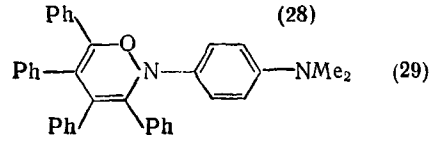
(26) (27)

Вторая группа методов синтеза включает конденсацию по Дильсу — Альдеру нитрозосоединений с диенами (схема 8) [13]. Конденсация легко протекает с ароматическими нитрозосоединениями и с нитрозосульфинильными соединениями; нитрозамины не вступают в эту реакцию, а в случае алифатических нитрозосоединений необходимо наличие в α-положении электроноакцепторного заместителя (Cl, CN). Аддукты алифатических α-хлорнитрозосоединений легко гидролизуются с образованием незамещенных при атоме азота производных 1,2-оксазина. Рассмотренные реакции циклоприсоединения приводят к 3,6-дигидро-2*H*-1,2-оксазинам (**28**; R = Ar, $ArSO_2$), но присоединение тетрациклона к 4-нитрозодиметиланилину протекает с экструзией монооксида углерода, так



(8)

(28)



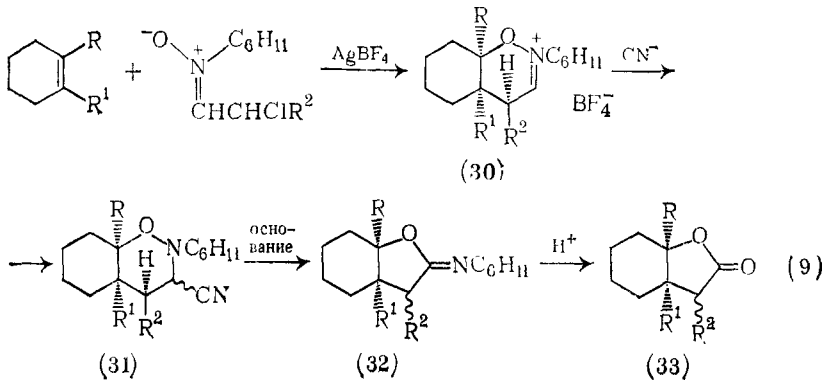
(29)

что в результате образуется 2-*п*-диметиламинофенил-3,4,5,6 тетрафенил-2*H*-1,2-оксазин (**29**). Каталитическое или борогидридное восстановление 3,6-дигидросоединений дает тетрагидро-1,2-оксазины.

При взаимодействии 1,4-дибромбутана с *N*-этоксикарбонилгидроксиламином получается 2-этоксикарбонилтетрагидро-1,2-оксазин; кислотный гидролиз этого соединения дает тетрагидро-1,2-оксазин, стабильное сильное основание, образующее характерные соли, например гидрохлорид и пикрат. 1,2-Оксазины образуются также при различных перегруппировках, например при пиролизе циклических нитронов типа никотиноксида и перегруппировке 2,4-диметил-5-нитрозопиррола.

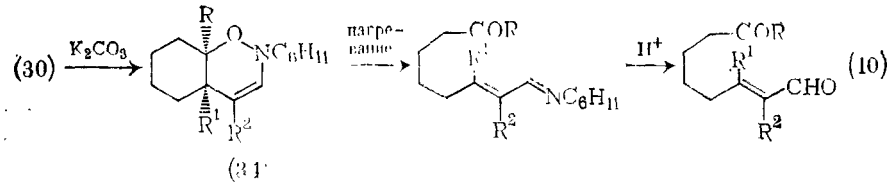
В общем, 1,2-оксазины являются восстанавливающими агентами; так, например, они окисляются перманганатом. Каталитическое гидрирование приводит к тетрагидропроизводным, иногда с одновременным замещением галогена на водород, однако восстановление цинком и уксусной кислотой или цинком в растворе гидроксида натрия приводит к расщеплению связи O—N и образованию производных аминобутанола.

Образование и расщепление цикла 1,2-оксазина может быть использовано в синтезе γ-лактонов или альдегидов из олефинов, причем в продукт реакции входит двухуглеродный фрагмент [14, 15]. Оксазины получают катализируемым ионом серебра присоединением α-хлорнитронов (вероятно, в виде винилнитрозониевого иона) к олефинам, причем образуются соли дигидро-1,2-оксазиния (**30**). Последние при взаимодействии с цианид-ионом превращаются в тетрагидро-3-циано-1,2-оксазины (**31**), обработка которых основанием приводит к элиминированию циановодорода и образованию лактонимидов (**32**), дающих при кислотном гидролизе γ-лактоны (**33**) (схема 9). При действии щелочей соли оксазиния (**30**) превращаются в 5,6-дигидро-2*H*-1,2-оксазины (**34**), при нагревании которых расщепляются связь O—N и связь C—C, соответствующая двойной связи исходного олефина, что при последующем гидролизе приводит к получению альдегида (схема 10).



(9)

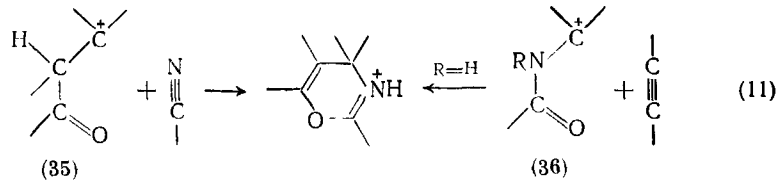
(31) (32) (33)



(10)

(34)

4*H*-1,3-Оксазины [16] получают отщеплением воды от β-ациламиноальдегидов, -кетонов или соответствующих сложных эфиров. Так, 2,6-дифенил-4*H*-1,3-оксазин получают из β-бензамидопропиофенона и пентахлорида фосфора, 2-фенил-6-этокси-4*H*-1,3-оксазин — из этилового эфира β-бензамидопропионовой кислоты и пентаоксида фосфора, а 2-фенил-4*H*-1,3-оксазин — из *N*-(3,3-диэтоксипропил)бензамида действием водной щавелевой кислоты при 25 °C. В более новых препаративных методах используют циклоприсоединение нитрилов к карбениевым ионам типа (**35**), генерируемым из β-хлоркарбонильных соединений действием хлорида олова(IV), а также циклоприсоединение ацетиленов к ациламинокарбениевым ионам (**36**), генерируемым из *N*-(хлоралкил)амидов (схема 11) [17]. Например, 2,4,6-трифенил-4*H*-1,3-оксазин получают из 1,3-дифенил-3-хлорпропанона-1 и бензонитрила. Рассматриваемые оксазины являются соединениями основного характера, при их кислотном гидролизе происходит расщепление 2,3-связи и образуется соль 3-аминоенонального эфира, который перегруппировывается в β-ациламинокарбонильное соединение с освобождением молекулы основания. Метильная группа при C-2 в результате конденсации с бензальдегидом в уксусном ангидриде может быть превращена в стирильную группу.



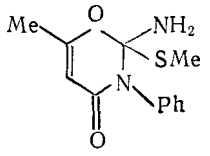
(11)

(35) (36)

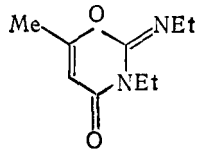
Дигидро-1,3-оксазины получают дегидратацией γ-ациламиноспиртов или обработкой основанием γ-ациламиноалкилгалогенидов. Примером такого синтеза является получение 4,5-дигидро-2,4,4,6-тетраметил-6*H*-1,3-оксазина восстановлением 2-ацетамидо-2-метилпентанона-4 до карбинола и дегидратацией последнего в условиях перегонки. Тот же оксазин получают из 2-метилпентандиола-2,4 по реакции Риттера с ацетонитрилом и серной кислотой.

β-Ациламидо- или -уреидокислоты общей формулы $RNHCR^1R^2CHR^3CO_2H$ при действии уксусного ангидрида циклизуются с образованием дигидро-1,3-оксазинонов-6. Для успешного осуществления таких конденсаций обычно необходимо, чтобы соседний с атомом азота углеродный атом имел один или два

заместителя. Взаимодействие дикетена с монозамещенными 5-метилизотиомочевинами приводит к производным дигидро-1,3-оксазина, например, к 2-амино-2,3-дигидро-6-метил-2-метилтио-3-фенил-4*H*-1,3-оксазинону-4 (37); при обработке кислотой такие производные превращаются в 2-метилтиопиримидины. Реакция *N,N'*-дизамещенных *S*-метилизотиомочевин или соответствующих карбодиимидов с дикетеном дает 2-имино-1,3-оксазины, например 2,3-дигидро-6-метил-3-этил-2-этилимино-4*H*-1,3-оксазинон-4 (38). Эти соединения являются слабыми основаниями, гидролизуются кислотой до соответствующих 1,3-оксазиндионов, например, 2,3-дигидро-6-метил-3-этил-4*H*-1,3-оксазиндиона-2,4. Подобные производные 1,3-оксазина легко вступают в реакцию с аминами, образуя пиримидины.



(37)

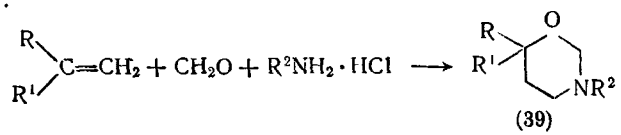


(38)

Дигидро-1,3-оксазины получают также взаимодействием по Дильсу — Альдеру электронодефицитных *N*-ацилиминов с такими электроноизбыточными олефинами, как енамины [17]. Примерами менее общих методов получения дигидро-1,3-оксазинов являются взаимодействие гипохлорита натрия с малеимидом, приводящее к 2,3-дигидро-6*H*-1,3-оксазиндиону-2,6, реакция фенилизоцианата с малоновым эфиром, дающая 2,3-дигидро-3-фенил-6-фениламино-4*H*-1,3-оксазиндион-2,4, и гидролиз 1,2,3,4-тетрагидро-6-метил-5-метоксикарбонил-1,2,3,4-тетрафенилпиримидина с образованием 1,2-дигидро-6-метил-5-метоксикарбонил-2,3,4-трифенил-4*H*-1,3 - оксазина.

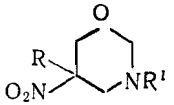
Тетрагидро-1,3-оксазины получают взаимодействием первичных или вторичных γ-аминоспиртов с альдегидами или эквивалентными реагентами (ацетилен под давлением или простые виниловые эфиры с диацетатом ртути в качестве катализатора). В случае первичных аминов в продукте реакции может присутствовать ациклическое основание Шиффа. Кетоны обычно дают с γ-аминоспиртами основания Шиффа, но в некоторых случаях, например с циклогексаноном, образуются 1,3-оксазины. Конденсация 1,1-дизамещенных олефинов с формальдегидом и хлоридом аммония или гидрохлоридом первичного амина приводит к тетрагидро-1,3-оксазинам (**39**) (схема 12); в случае монозамещенных олефинов двойная связь должна быть активирована арильной группой или сопряженной двойной связью. Метанолиз тетрагидро-1,3-оксазинов действием метанола и хлороводородной кислоты сопровождается удалением С-2 в виде метилаля и представляет собой путь получения γ-аминоспиртов [18]. Первичные нитроалканы при взаимодействии с формальдегидом и аминами дают тетрагидро-5-нитро-

1,3-оксазины (**40**), при расщеплении которых, например, водной хлороводородной кислотой, получаются 3-амино-2-нитропропанолы [19].



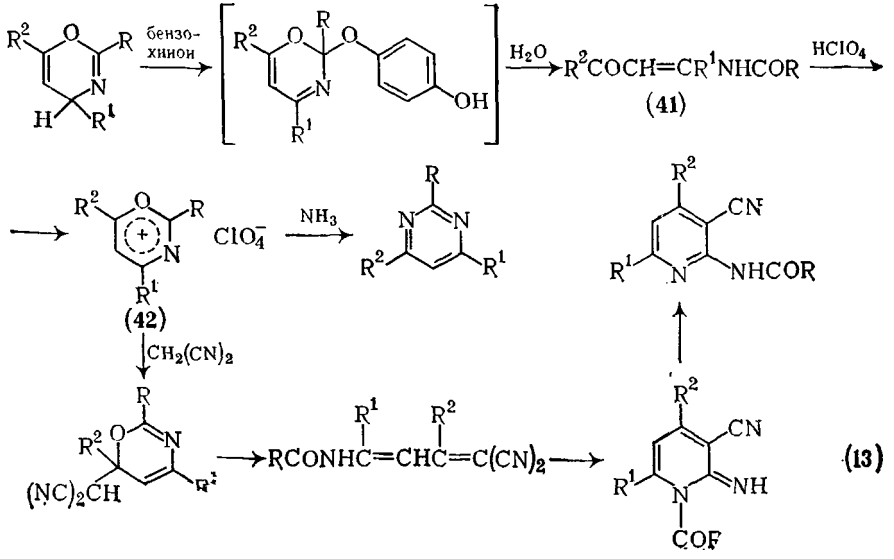
(12)

(39)



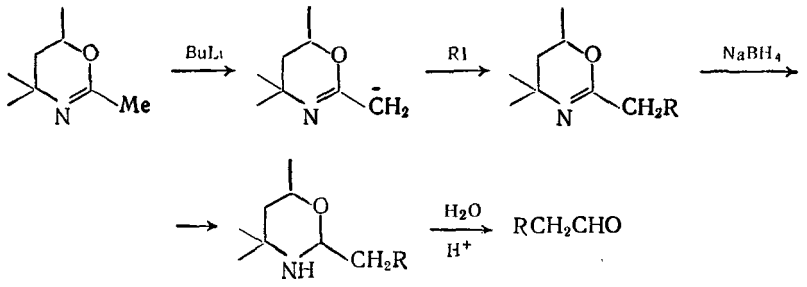
(40)

4*H*-1,3-Оксазины окисляются 1,4-бензохиноном с образованием аддуктов, которые под действием воды превращаются в β-ациламиновинилкарбонильные соединения (**41**). Последние могут быть подвергнуты циклизации действием безводной хлорной кислоты, в результате чего получаются 1,3-оксазинийперхлораты (соли 3-азапирилия) (**42**), которые могут быть получены также непосредственно из 4*H*-1,3-оксазинов окислением с помощью тритилперхлората. Типичными представителями таких соединений являются 2,4,6-трифенил-1,3-оксазинийперхлорат, а также 4,6-диметил-2-фенил- и 4-метил-2-фенил-6-этоксизамещенные. Они очень легко гидролизуются до β-ациламиновинилкарбонильных соединений (**41**) и весьма реакционноспособны в отношении нуклеофилов, атака которых направляется в положение 6 и сопровождается перегруппировкой. В частности, действие аммиака приводит к пиримидинам, а катализируемая основаниями реакция с малононитрилом через интермедиаты с открытой целью дает производные пиридина (схема 13) [20].



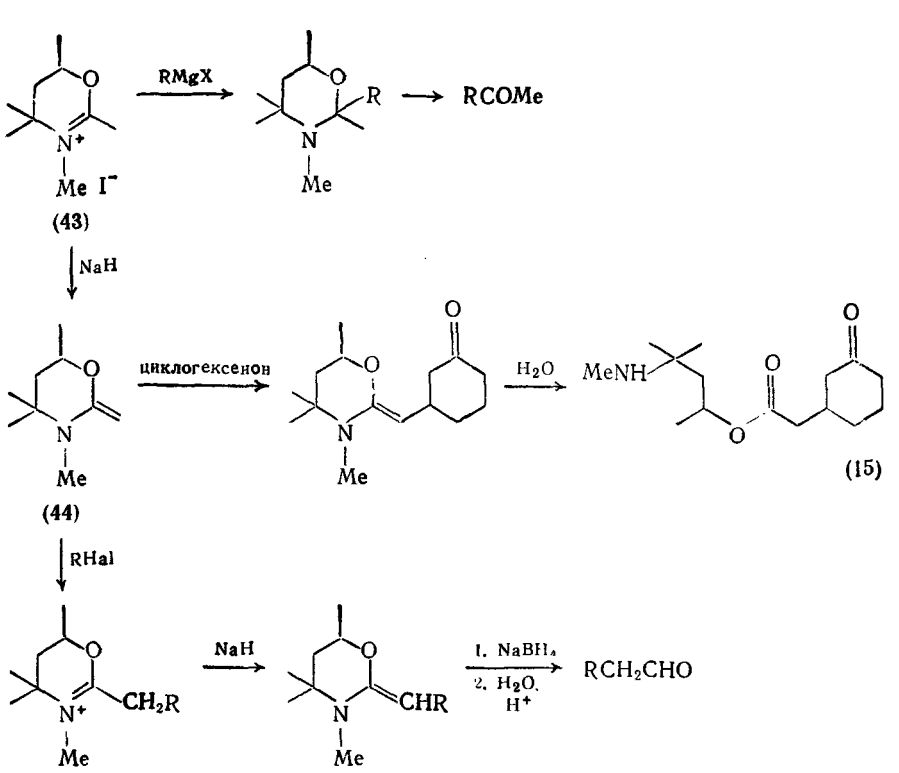
(13)

Химические свойства дигидро-1,3-оксазинов, в частности легкодоступных 2-алкил-5,6-дигидро-4,4,6-триметил-4*H*-1,3-оксазинов, широко использованы в новых методах синтеза карбонильных соединений и карбоновых кислот [15]. Восстановление дигидросоединений борогидридом натрия при низких температурах дает с высокими выходами тетрагидрооксазины, которые легко расщепляются до альдегидов, например действием водной щавелевой кислоты. Действие бутиллития при —78 °С приводит к образованию карбанионов по алкильной группе в положении 2, обладающих высокой реакционной способностью в отношении электрофилов (алкилгалогенидов, карбонильных соединений, эпоксидов) и образующих с ними замещенные алкильные производные, которые могут быть подвергнуты восстановлению и гидролизу (схема 14).



(14)

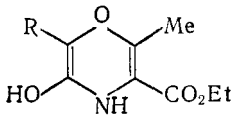
Дигидро-1,3-оксазины не взаимодействуют с реагентами Гриньяра, но *N*-алкилирование, осуществляемое, в частности, с помощью метилиодида, приводит к солям иминия, например к иодиду *N*-метил-5,6-дигидро-2,4,4,6-тетраметил-4*H*-1,3-оксазиния (**43**), которые вступают в реакцию с гриньяровскими реагентами, образуя 2,2-дизамещенные тетрагидрооксазины, превращающиеся при гидролизе в кетоны. Соединение (**43**) при обработке гидридом натрия превращается в 4,4,6-триметил-2-метилентетрагидро-1,3-оксазин (**44**). Соединение (**44**) далее может быть подвергнуто алкилированию алкилгалогенидом с целью получения замещенной оксазиниевой соли и превращения ее в альдегид или введено в реакцию присоединения к электрофильным олефинам с образованием 2-алкилиден-3-метилтетрагидро-1,3-оксазинов. Последние легко гидролизуются водой, превращаясь в аминоалкиловые эфиры новых карбоновых кислот (схема 15). Другие синтезы основаны на присоединении литийорганических или гриньяровских реагентов к дигидрооксазинам, несущим в положении 2 замещенную винильную группу; при этом происходит расщепление оксазинового цикла с образованием кетенимина, который далее реагирует с металлоорганическим соединением. Незамещенные винильные соединения в таких условиях полимеризуются.



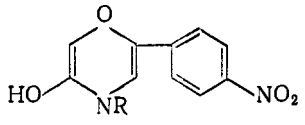
Образование дигидро-1,3-оксазинов при взаимодействии с подходящими карбонильными соединениями, например с 3-нитробензальдегидом, использовано для установления конфигурации некоторых алкалоидов и их производных, имеющих амино- и гидроксигруппы, разделенные тремя атомами углерода. Другой пример применения образования 1,3-оксазина в стереохимическом исследовании — метилирование 3-амино-1,2- и -1,3-дифенилпропанолов по методу Эшвайлера — Кларка (формальдегид — муравьиная кислота); один эпимер дает диметиламинопроизводное, а другой превращается в тетрагидро-3-метил-1,3-оксазин [21].

Известны лишь немногие производные 4*H*-1,4-оксазина. Действие основания на *N*-бромацетильное или *N*-α-бромпропионильное производное этилового эфира α-аминоацетоуксусной кислоты приводит к этиловому эфиру 5-гидрокси-2-метил-4*H*-1,4-оксазинкарбоновой-3 кислоты (**45**; R = H) и его 6-метилзамещенному (**45**; R = Me), соответственно. После гидролиза этих эфиров и декарбоксилирования образовавшихся кислот были получены 5-гидрокси-2-метил- и 5-гидрокси-2,6-диметил-4*H*-1,4-оксазины. Аналогично, щелочной обработкой хлорацетильных производных *N*-(4-нитрофенацил)анилина и его 3-хлорзамещенного получены 5-гидрокси-2-(*n*-нитрофенил)-4-фенил-4*H*-1,4-оксазин (**46**; R = Ph) и его

4-*м*-хлорфенильный аналог; (**46**; R = *м*-ClC_6H_4). Не было доказано, что упомянутые соединения не являются 5,6-дигидро-5-оксотаутомерами, их структуры были приняты на основании низких температур плавления.



(**45**)

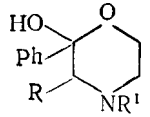


(**46**)

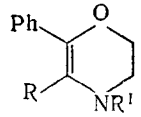
Дигидро-4*H*-1,4-оксазины получают дегидратацией β-кето-β′-гидроксидиалкиламинов; например, из *N*-бензоил-*N*-(3,4-дигидроксифенацил)этаноламина получается 4-бензоил-5,6-дигидро-2-(3,4-дигидроксифенил)-4*H*-1,4-оксазин. Описана также аналогичная дегидратация *N*-(2-гидроксиалкил)замещенных аминокамфоры с образованием «камфенморфолинов». Фенацилэтаноламины (**47**) таутомерны циклическим тетрагидро-1,4-оксазинам (**48**), дегидратация которых в присутствии кислотных катализаторов приводит к 2,3-дигидро-4*H*-1,4-оксазинам (**49**).



(**47**)



(**48**)

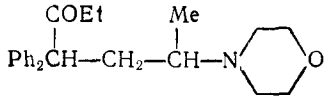


(**49**)

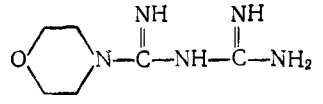
Наиболее важными из моноциклических 1,4-оксазинов являются тетрагидропроизводные. Родоначальное соединение, морфолин (т. кип. 128 °C), является довольно сильным основанием (pK_a 8,7, меньше, чем у пиперидина) и мощным растворителем, который широко применяется в промышленности и синтезе. По химическим свойствам он представляет собой типичный алифатический вторичный амин. Его дипольный момент (1,48 Д, в бензоле) указывает на то, что морфолин имеет конформацию кресла. Морфолин получают дегидратацией диэтаноламина, например с помощью серной кислоты, или взаимодействием 2,2′-дихлордиэтилового эфира с аммиаком. Аналогично получают *C*- или *N*-замещенные морфолины; в частности, дегидратацией ди(2-гидроксиалкил)анилинов получаются *N*-фенилморфолины, из которых арильная группа может быть удалена с помощью нитрозирования и последующего щелочного гидролиза.

2-Оксо- и 3-оксопроизводные морфолина являются, соответственно, лактонами и лактамами, с чем согласуются методы их синтеза и свойства. Морфолон-3 получают с выходом 23 % нагреванием 2-аминоэтоксиуксусной кислоты в толуоле, однако лучше его получать из этилхлорацетата и 2-аминоэтоксида натрия. Взаимодействие глицина с этиленоксидом приводит к морфолону-2 (жидкость), неустойчивому в условиях гидролиза и окисления. Морфолиндион-3,5 и 4-фенилморфолиндион-3,5 являются имидами дигликолевой кислоты. Изомерный морфолиндион-2,6 (ангидрид иминодиуксусной кислоты) не описан, но известны его *N*-замещенные, например, 4-фенилморфолиндион-2,6.

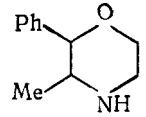
Некоторые производные морфолина используются в качестве лекарственных средств. Так, 6-морфолино-4,4-дифенилгептанон-3 (**50**) в виде гидрохлорида известен как анальгетик фенодоксон (гептальгин). Дигуанид (**51**), получаемый взаимодействием морфолина с цианогуанидином, был предложен в качестве профилактического средства против гриппа, однако его эффективность не была доказана. 3-Метил-2-фенилморфолин (**52**) является анорексигенным (угнетающим аппетит) препаратом, известным под названием фенметразин (прелудин). Его получают дегидратацией *N*-(2-гидроксиэтил)норэфедрина, например нагреванием в ксилоле с *п*-толуолсульфокислотой, причем образуется *транс*-изомер. Стереоспецифическое получение *цис*-изомера протекает при взаимодействии этилхлорацетата с натриевым производным норэфедрина и последующим восстановлением образующегося 3-метил-2-фенилморфолона-5 алюмогидридом лития; *транс*-изомер получают аналогично из нор-ψ-эфедрина. В родственном синтезе проведено хлорацетилирование 2-гидрокси-3-о-этоксифеноксипропиламина с последующей циклизацией полученного продукта с помощью метоксида натрия; последующее восстановление карбонильной группы алюмогидридом лития привело к 2-*о*-этоксифеноксиметилморфолину (**53**), гидрохлорид которого является антидепрессантом, используемым под названием вилоксазин гидрохлорид (винвалан).



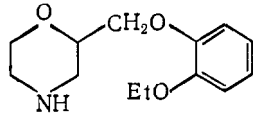
(**50**)



(**51**)



(**52**)

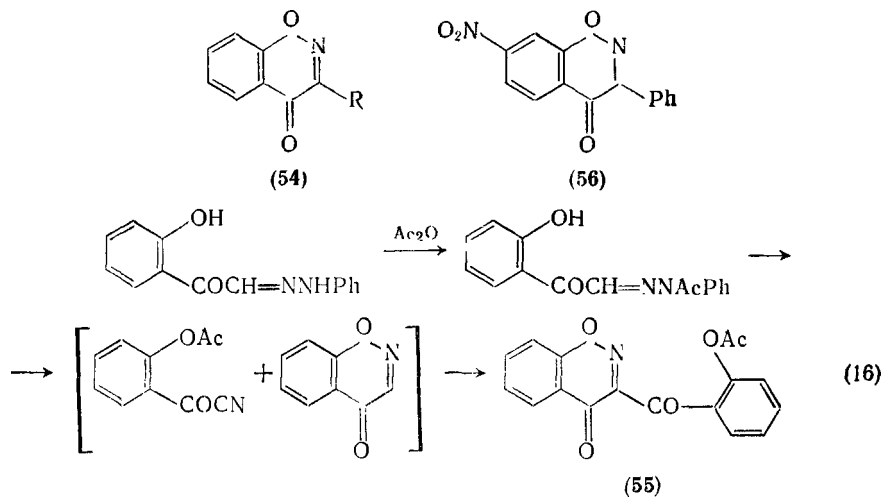


(**53**)

20.2.2.2. Бензоксазины

Возможны три изомерных системы, в которых цикл 1,2-оксазина конденсирован с бензольным кольцом, — 1,2-, 2,1- и 2,3-бензоксазины. Известно очень мало производных 1,2- и 2,1-бензоксазина. 3-Нитро-4*H*-1,2-бензоксазинон-4 (**54**; R = NO_2) получен действием нитрозных газов на коричный альдегид или действием

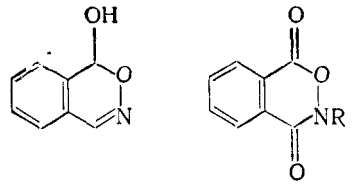
тетраоксида диазота на β-нитростирол. При действии разбавленной хлороводородной кислоты нитрогруппа замещается на хлор и образуется хлорид (**54**; R = Cl); щелочной гидролиз приводит к салициловой кислоте [22]. При нагревании 2-фенилгидразона о-гидроксифенилглиоксаля с уксусным ангидридом расщепляется связь N—N, в результате чего отщепляется ацетанилид и образуется смесь *о*-ацетоксибензоилцианида и 4*H*-1,2-бензоксазинона-4, взаимодействие которых приводит к 3-(о-ацетоксибензоил)-4*H*-1,2-бензоксазинону-4 (**55**) (схема 16). 7-Нитро-3-фенил-4*H*-1,2-бензоксазинон-4 (**56**) получают нагреванием монооксима 2,4-динитробензила (α-изомер) в этаноле. Описаны аналогичные циклизации монооксимов полифторбензилов.



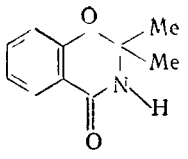
2,1-Бензоксазины не описаны, однако при фотолизе 1-*трет*-бутил-2-нитробензолов получены некоторые дигидропроизводные, например 3,4-дигидро-4,4,6,8-тетраметил-5,7-динитро-1*H*-2,1-бензоксазин. Сообщается, что при разложении *о*-нитроарилдиазониевых ионов в присутствии олефинов и ионов титана(III) получаются нестабильные 3,4-дигидро-1*H*-2,1-бензоксазин-1-оксильные радикалы.

Монооксим фталевого альдегида образует стабильный таутомер, 1-гидрокси-4*H*-2,3-бензоксазин (**57**). Будучи полуацеталем, он при взаимодействии со спиртами превращается в *О*-алкилзамещенные, например в 1-метоксизамещенное, а при окислении перманганатом дает 1*H*-2,3-бензоксазинон-1, который при нагревании превращается в фталимид через промежуточное образование *о*-цианобензойной кислоты. Другие 1-оксосоединения («ангидриды оксимов») получают из *о*-карбоксифенилкетонов и гидроксиламина, например, 4-метил-1*H*-2,3-бензоксазинон-1 получен из *о*-карбокси- или *о*-цианоацетофенона. Фталевый ангидрид при

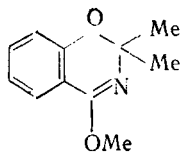
взаимодействии с *N*-алкилгидроксиламинами превращается в 3-алкил-3,4-дигидро-1*H*-2,3-бензоксазиндионы-1,4 (**58**).



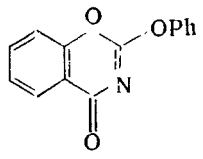
1,3-Оксазины образуют два ряда бензопроизводных. Препаративные пути синтеза 1,3-бензоксазинов обычно заключаются во взаимодействии карбонильных соединений с *о*-гидроксибензиламинами или салициламидами. Так, катализируемая кислотой реакция салициламида с бензальдегидом или ацетоном дает, соответственно, 4-гидрокси-2-фенил-2*H*-1,3-бензоксазин или 4-гидрокси-2,2-диметил-2*H*-1,3-бензоксазин [в виде 3,4-дигидро-4-оксо-таутомера (**59**)]. Метилирование соединения (**59**) дает 4-метокси-2,2-диметил-2*H*-1,3-бензоксазин (**60**). 2-Фенокси-4*H*-1,3-бензоксазинон-4 (**61**) получают катализируемой основанием циклизацией фенил-*о*-цианатобензоата; при этом феноксигруппа легко замещается на нуклеофилы. Дегидратация *О*- или *N*-бензоилсалицилламида приводит к 2-фенил-4*H*-1,3-бензоксазинону-4 (**62**; R = Ph), который получают также реакцией фенилсалицилата с *N*-фенилбензамидином. По химическим свойствам он напоминает флавоны, но при действии кислот гидролизуется с образованием *N*-бензоилсалицилламида. Поскольку 1,3-бензоксазиноны-4 являются производными салициламида, многие из них были исследованы на жаропонижающую активность, а хлорфеноксазин (**62**; $R=CH_2CH_2Cl$) нашел применение при лечении остеоартритов. Взаимодействием салициламида с фосгеном, этилхлорформиатом, мочевиной или диарилкарбонатами получен 2,3-дигидро-4*H*-1,3-бензоксазиндион-2,4. Он проявляет кислотные свойства, образует *N*-метильное и бензоильное производные. 3-Арилзамещенные этого соединения получают осторожным гидролизом 3-арил-2-арилимино-2,3-дигидро-4*H*-1,3-бензоксазинонов-4 (**63**), которые синтезируют взаимодействием эфиров салициловой кислоты с *S*-метил-*N*,*N*′-диарилизотиомочевинами. *S*-Метил-*N*-фенилтиомочевина при реакции с фенилсалицилатом превращается в 2,3-дигидро-2-фенилимино-4*H*-1,3-бензоксазинон-4. 2,3-Дигидро-4*H*-1,3-бензоксазинон-2 получают при разложении *о*-гидроксифенилацетилазида. *п*-Замещенные фенолы реагируют с формальдегидом и первичными алкиламинами или аралкиламинами, превращаясь в дигидро-1,3-бензоксазины, например 3-бензил-2,3-дигидро-6-метил-4*H*-1,3-бензоксазин. Эти соединения устойчивы к действию щелочей, но при кислотном гидролизе превращаются в *о*-гидроксибензиламины.



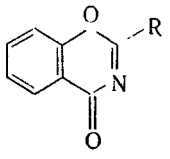
(59)



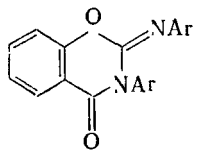
(60)



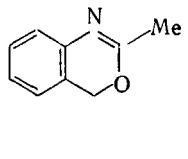
(61)



(62)

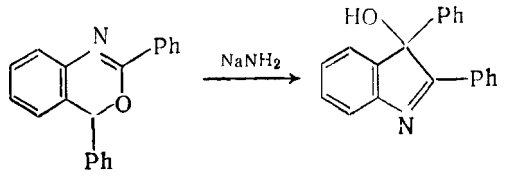


(63)



(64)

При синтезе 3,1-бензоксазинов в качестве исходных веществ часто используют *о*-аминобензиловые спирты, о-аминобензилгалогениды или антраниловые кислоты. Гидробромид 2-метил-4*H*-3,1-бензоксазина (**64**) получают нагреванием гидробромида *о*-аминобензилбромида с уксусной кислотой. Другие 2-алкилзамещенные получают циклизацией *о*-ациламинобензиловых спиртов под действием хлороводорода или серной кислоты. Они представляют собой основания, устойчивые к щелочам и образующие с кислотами соли, которые легко гидролизуются водой с регенерацией *о*-ациламинобензиловых спиртов. Дигидропроизводные более стабильны в условиях гидролиза. Их получают конденсацией о-аминобензиловых спиртов с карбонильными соединениями, например с формальдегидом или ацетоном. 2,4-Дифенил-4*H*-3,1-бензоксазин (**65**) при действии амида натрия в жидком аммиаке претерпевает сужение цикла с образованием 3-гидрокси-2,3-дифенилиндола (схема 17). Взаимодействие сероуглерода с *о*-аминобензиловым спиртом в этаноле приводит к 2-меркапто-4*H*-3,1-бензоксазину или к его тионотаутомеру. Он представляет собой стабильное твердое соединение, растворимое в щелочи. Циклизация *о*-гидроксиметилдиарилмочевин приводит к 2-арилимино-4*H*-3,1-бензоксазинам.

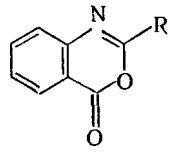


(65)

(17)

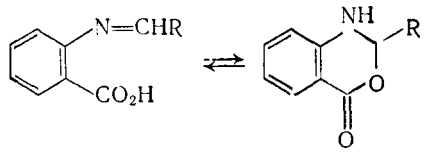
N-Ацилантраниловые кислоты при действии уксусного ангидрида циклизуются с образованием 4*H*-3,1-бензоксазинонов-4 (ацилантранилов) (**66**), которые получают также действием ацилгалогенидов на антранилы. 4*H*-3,1-Бензоксазинон-4 (формантранил),

его 2-метилзамещенное (ацетилантранил) и другие 2-алкилзамещенные очень чувствительны к гидролизу или к действию нуклеофилов. При реакции с аминами они превращаются в хиназолоны или в *о*-ациламиноантраниламиды, в реакции Фриделя — Крафтса ведут себя подобно ангидридам кислот, при действии реагентов Гриньяра дают *о*-ациламинофенилкетоны или -карбинолы. 2-Фенил-4*H*-3,1-бензоксазинон-4 (**66**; R = Ph), являющийся продуктом дегидратации *N*-бензоилантраниловой кислоты, получается также при фотохимической перегруппировке 3-оксо-2-фенилиндолоксида-1; он менее реакционноспособен, чем 2-алкилзамещенные соединения. Он находит применение в качестве гербицида (бентранил).



(66)

Шиффовы основания, образуемые альдегидами с антраниловыми кислотами, могут быть превращены в их таутомеры, 1,2-дигидро-4*H*-3,1-бензоксазиноны-4 (**67**) (схема 18). Иногда циклическая форма является стабильным продуктом реакции, например (**67**; R = H). В других случаях, например (**67**; R = Ph), циклическая форма может быть стабилизирована ацилированием уксусным ангидридом или фенилизоцианатом, причем получаются 1-ацетил- или 1-фенилкарбамоил-1,2-дигидро-2-фенил-4*H*-3,1-бензоксазиноны-4.

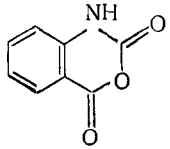


(67)

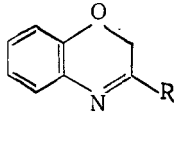
(18)

Дигидро-3,1-бензоксазиндионы-2,4 (изатовые ангидриды) получают взаимодействием антраниловых кислот с фосгеном или этилхлорформиатом. Родоначальное соединение (**68**) получают также окислением изатина или индиго хромовой кислотой. Изатовые ангидриды являются слабыми кислотами, они не изменяются при непродолжительном выдерживании в растворе холодной разбавленной щелочи; однако при обработке щелочью в более жестких условиях они быстро гидролизуются. Такие нуклеофилы, как аммиак, амины или спирты, атакуют изатовые ангидриды по обеим карбонильным группам с раскрытием кольца и образованием ан-

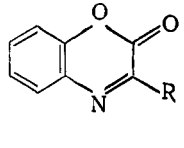
траниламидов, *о*-уреидобензойных кислот, хиназолиндионов-2,4 и полиантраниловых кислот.



(68)



(69)



(70)

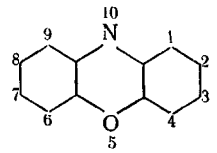
Производные 1,4-бензоксазина получают восстановлением *о*-нитрофеноксиметилкетонов действием хлорида олова(II). В более жестких условиях восстановления, например с помощью олова и хлороводородной кислоты или при каталитическом гидрировании, получаются дигидропроизводные (феноморфолины). 3-Метил-2*H*-1,4-бензоксазин (**69**; R = Me) представляет собой неустойчивое на воздухе масло. 3-Фенилзамещенное (**69**; R = Ph) — твердое вещество, представляющее собой слабое основание, которое осаждается из растворов его солей при разбавлении. Феноморфолины, например 3- или 4-метилфеноморфолины, ведут себя как типичные ароматические вторичные или третичные амины.

Конденсация α-кетоэфиров, например этиловых эфиров пировиноградной, фенилпировиноградной или этоксалилуксусной кислот с *о*-аминофенолами приводит к 2*H*-1,4-бензоксазинонам-2 (**70**; R = Me, CO_2Et, $PhCH_2$). Взаимодействием хлоруксусной кислоты с *о*-метиламинофенолом получается 3,4-дигидро-4-метил-2*H*-1,4-бензоксазинон-2, однако из *о*-гидроксифенилглицина сходный лактон не образуется. При реакции α-галогенацилгалогенидов с *о*-аминофенолами получают 3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазиноны-3 (3-феноморфолоны); они образуются также при лактамизации (обычно спонтанной) *о*-аминоарилоксиуксусных кислот. 3-Феноморфолон является таутомером 3-гидрокси-4*H*-1,4-бензоксазина. Метилирование его натриевой соли приводит к 4-метил-3-феноморфолону; алкилированием серебряной соли можно получить 3-алкокси-4*H*-1,4-бензоксазины, которые являются типичными иминоэфирами, легко гидролизуются кислотами и реагируют с аминами, образуя амидины (3-алкиламино- или 3-ариламино-2*H*-1,4-бензоксазины). Из *о*-аминофенола и оксалилхлорида получают дигидро-1,4-бензоксазиндион-2,3; с этилоксалатом о-аминофенол дает 2,2′-дигидроксиоксанилид, но некоторые замещенные *о*-аминофенолы при взаимодействии с этим сложным эфиром превращаются в дигидробензоксазиндионы.

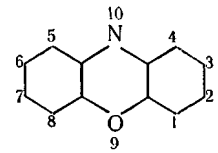
20.2.2.3. Феноксазины (дибензо-1,4-оксазины) [23]

Феноксазины являются самым большим и наиболее важным типом оксазинов. Ныне применяемая система нумерации (IUPAC, Chemical Abstracts и Ring Index) показана для структуры (**71**);

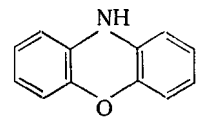
*о*днако в литературе на немецком языке широко применялась нумерация, представленная для формулы (**72**), кроме того, использовались еще две другие системы нумерации. Это следует учитывать при чтении более старых работ. Феноксазины обычно имеют дополнительный атом водорода в положении 10 или 3 или являются солями феноксазония. Наиболее важной группой являются 3-оксо-3*H*-феноксазины (феноксазоны-3) [24] и их 3-иминопроизводные (феноксазимы).



(71)

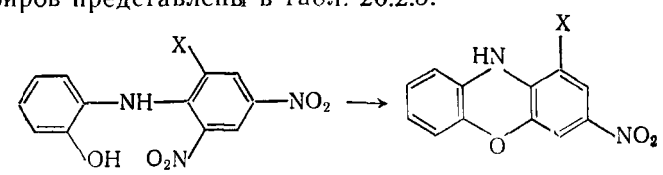


(72)



(73)

Феноксазины обычно получают конденсацией *о*-аминофенолов, о-гидроксидифениламинов или *о*-аминодифениловых эфиров. Феноксазин (**73**) получается с небольшим выходом в результате самоконденсации *о*-аминофенола, идущей при нагревании его гидрохлорида или, лучше, при нагревании *о*-аминофенола с иодом при 270 °C (30—35 %). Феноксазин получают также при нагревании *о*-аминофенола с пирокатехином. Полагали, что пирокатехин служит лишь источником протонов, однако это не согласуется с образованием несимметрично замещенных феноксазинов при нагревании замещенных пирокатехинов с *о*-аминофенолом. 1,2-Дихлор-3,5-динитробензол конденсируется с *о*-аминофенолом, давая 1,3-динитрофеноксазин. о-Гидроксидифениламины циклизуются в различных условиях. Наиболее общим примером является реакция Терпина, заключающаяся в том, что 2-гидрокси-2′,4′-динитродифениламин (**74**) при нагревании с основанием теряет элементы азотистой кислоты (схема 19). Наличие заместителя в положении 6 способствует переводу молекулы в конформацию, благоприятствующую циклизации, алкилирование аминогруппы также облегчает протекание этой реакции. Наиболее эффективно реакция идет при нагревании натриевой соли упомянутого гидроксидифениламина в диметилсульфоксиде. Такой же реакции в присутствии оснований подвергаются и некоторые 2-амино-2′,4′-динитродифениловые эфиры, причем циклизации предшествует перегруппировка (подобная перегруппировке Смайлса) в изомерный 2-гидроксидифениламин. Некоторые другие реакции циклизации дифениловых эфиров представлены в табл. 20.2.3.



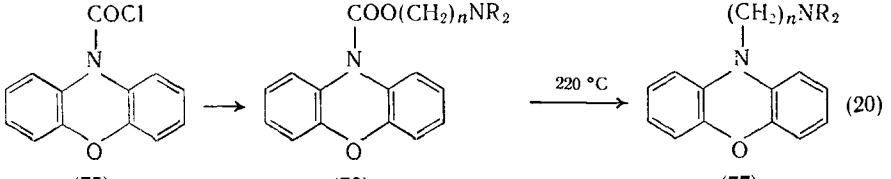
(74)

(19)

Таблица 20.2.3. Циклизация дифениловых эфиров в феноксазины

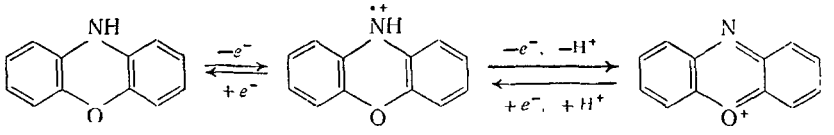
Заместители в дифениловом эфире	Условия реакции
2-Амино-2′-гидрокси-	Нагревание гидрохлорида
2,2′-Диамино-	То же
2-Амино-2′-бром-	K_2CO_3, Cu, ДМФ
2-Метил-2′-нитро-	Нагревание с оксалатом железа(II)

Феноксазин представляет собой бесцветное твердое вещество, дающее растворы с фиолетовой или фиолетово-красной флюоресценцией. Его молекула слегка неплоская и имеет «складку» вдоль оси (дипольный момент 1,93 Д в бензоле), его спектр ПМР, по-видимому, указывает на некоторую подвижность неплоского гетероцикла. Феноксазин менее ароматичен, чем феназин. Он не образует гидрохлорида, а его *N*-алкилирование идет с трудом, только в присутствии амида натрия (под действием которого образуется анион, подвергающийся затем атаке алкилгалогенидов или эпоксидов). Однако цианэтилирование протекает легко при действии акрилонитрила и метоксида бензилтриметиламмония, приводя к 10-(β-цианоэтил)феноксазину. При действии арилиодидов или арилбромидов в условиях реакции Ульмана (нагревание с медью и карбонатом калия) можно провести арилирование. Феноксазин легко *N*-ацилируется ангидридами или хлорангидридами кислот. С фосгеном он дает 10-хлоркарбонилфеноксазин (**75**), который устойчив к действию воды, но медленно реагирует с метанолом, превращаясь в 10-метоксикарбонилфеноксазин, а с диалкиламиноалканолами дает сложные эфиры (**76**), которые при нагревании до ~ 220 °С превращаются в 10-диалкиламиноалкилфеноксазины (**77**) с потерей диоксида углерода (схема 20).



(75) (76) (77) (20)

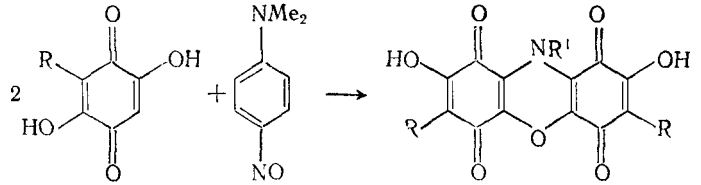
Феноксазин легко подвергается окислению, протекающему в две одноэлектронные стадии, на первой из которых образуется катион-радикал, а на второй — феноксазониевый ион (схема 21). Катион-радикал окрашен, сильно поглощает при 530—535 нм, его образование в растворе феноксазина в серной кислоте при стоянии или при добавлении пероксида водорода может быть обнаружено с помощью спектроскопии ЭПР. В нейтральном или щелочном растворе катион-радикал теряет протон, давая нейтральный радикал, который превращается в полимер с образованием связей по положениям 3 и 10. При низких значениях pH окисление приводит к феноксазону-3. Калиевая соль феноксазина окисляется с образованием двух димеров — по связям 3—10 и 1—10.



(21)

Электрофильное замещение феноксазина идет легко и направляется в первую очередь в положения 3 и 7. Бромирование феноксазина в бензольном растворе приводит к 3-бром- и 3,7-дибромпроизводным, наряду с которыми образуются в значительном количестве продукты полимеризации и окисления. *N*-Ацетилфеноксазин бромируется гладко до 10-ацетил-1,3,7,9-тетрабромфеноксазина. Нитрование феноксазина протекает очень энергично с образованием 1,3,7,9-тетранитропроизводного. *N*-Ацетилфеноксазин дает при нагревании 10-ацетил-3-нитрофеноксазин или 10-ацетил-3,7-динитрофеноксазин. Ацетилирование 10-ацетилфеноксазина по Фриделю — Крафтсу приводит после гидролиза к 2-ацетилфеноксазину или к 2,8-диацетилфеноксазину, поскольку положения 3 и 7 становятся электронодефицитными вследствие образования комплекса кислоты Льюиса по ацетильной группе в положении 10. 10-Этилфеноксазин ацетилируется в положения 3 и 7, а в реакции Вильсмайера — Хаака он превращается в 3-формил-10-этилфеноксазин. 10-Ацетил-2,5-диметилфеноксазин окисляется до 10-ацетилфеноксазиндикарбоновой-2,8 кислоты при действии перманганата в пиридине, а этилфеноксазины могут быть окислены до метилкетонов. При окислении ацетильных групп получают другие карбоновые кислоты. Металлирование феноксазина и его 10-алкил- и 10-арилзамещенных бутиллитием протекает медленно, последующая карбонизация дает 4-карбоновые кислоты.

Некоторые 1,4,6,8-тетрагидрофеноксазинтетраоны-1,4,6,8, например (**78**; R = тридецил, R′-*n*-диметиламинофенил), получены взаимодействием *n*-нитрозодиметиланилина с 3-алкил-2,5-дигидрокси-1,4-бензохинонами, например с рапаноном (**79**; R = тридецил) (схема 22).

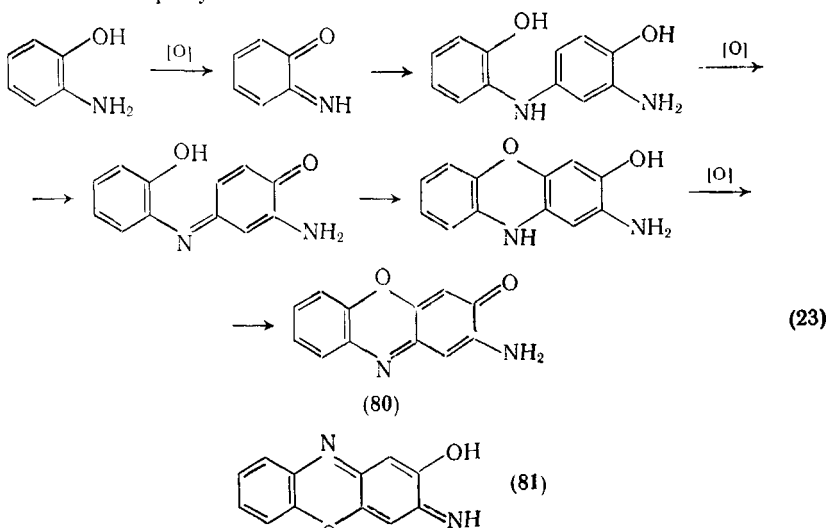


(79) (78) (22)

Структурные фрагменты аминофеноксазонов, в частности (80), и их иминоаналогов, например (81), являются хромофорами в ряде синтетических красителей и природных красящих веществ. Для их получения используют методы, отличающиеся от методов синтеза феноксазинов.

1) Окисление феноксазинов, не имеющих заместителей в положении 3, хлоридом железа(III) или нитрозодисульфонатом калия при pH 4,5 или в уксусной кислоте приводит, как и окисление 3-гидроксифеноксазинов, к феноксазонам. Окисление 3-аминофеноксазина дает феноксазим.

2) Окислением *о*-аминофенолов воздухом или трикалийгексацианоферратом в щелочной среде, хлоридом железа(III) или бихроматом калия в кислой среде, оксидом ртути(II) или оксидом свинца(IV) в нейтральном растворе получают 2-аминофеноксазоны-3. Эту реакцию можно интерпретировать как окисление *о*-аминофенола в *о*-хинонимин с последующим 1,4-присоединением аминогруппы другой молекулы о-аминофенола к системе C=C—C=N, после чего происходит окисление продукта до хиноидного состояния, 1,4-присоединение гидроксигруппы в системе C=C—C=O и, наконец, окисление 3-гидроксифеноксазина с образованием соединения (80) (схема 23). Возможно также присоединение аминогруппы к менее активной системе C=C—C=O *о*-хинонимина, приводящее к изомеру (81). Иминогруппа легко удаляется из гидроксифеноксазина при гидролизе, причем может быть выделен соответствующий гидроксифеноксазон. Окислительная конденсация затрудняется при наличии заместителей (CN, NO_2, CO_2H, CO_2R) в *пара*-положении к аминогруппе, однако если *пара*-заместители могут удаляться в процессе реакции (галоген, OMe, NMe_2, Ac), феноксазоны образуются.



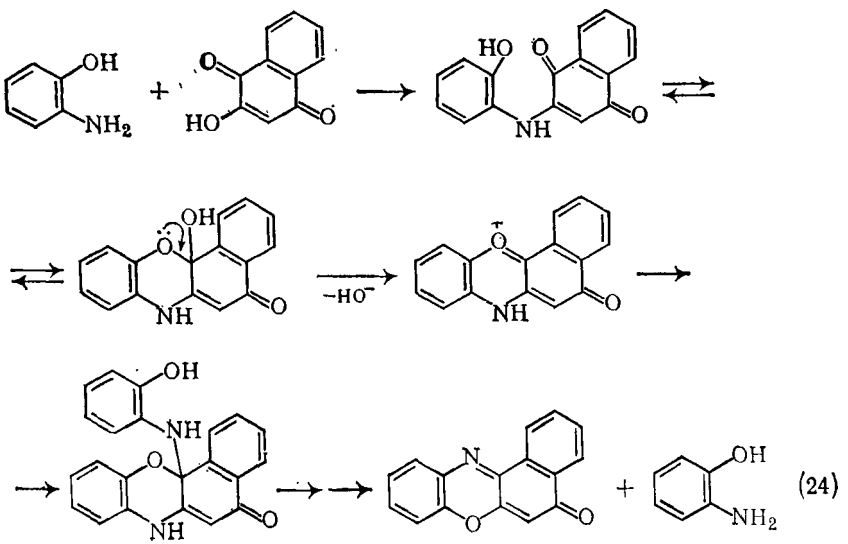
(23)

(80)

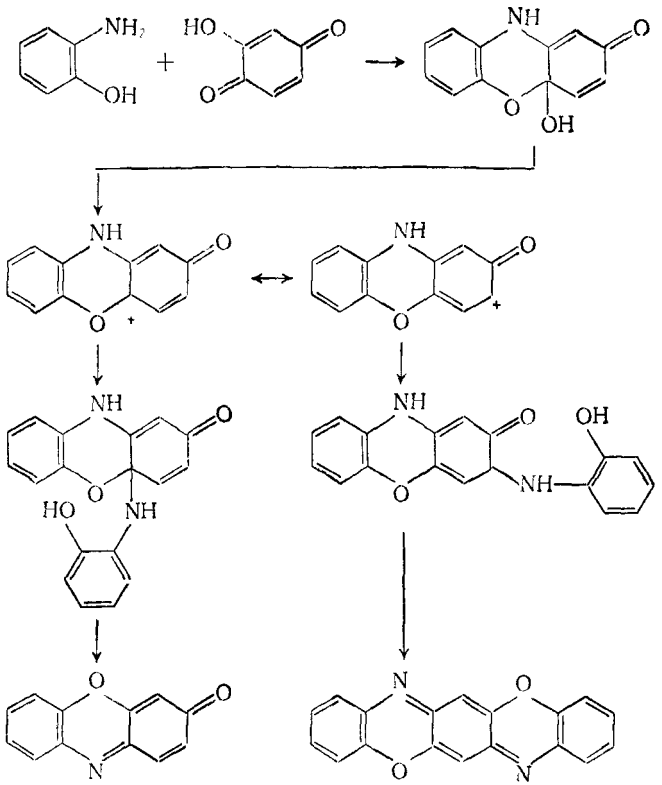
(81)

3) Окислительная конденсация *о*-аминофенолов с пирокатехинами. Условием протекания этой реакции является преимущественное окисление пирокатехина в *о*-хинон в присутствии *о*-аминофенола, которое зависит от соотношения окислительно-восстановительных потенциалов двух возможных *о*-хиноидных продуктов. Окисление может быть ферментативным (тирозиназа и воздух) или химическим (трикалийгексацианоферрат). Продуктами окисления являются 2-гидроксифеноксазоны-3, которые по кислотности сравнимы с карбоновыми кислотами.

4) Широко применяется конденсация *о*-аминофенолов с гидроксихинонами, в частности с 2-гидрокси-1,4-нафтохинонами. Механизм этой реакции сложен [25]; ее основное направление включает замещение гидроксигруппы хинона на аминогруппу аминофенола с образованием *о*-гидроксианилинохинона (в некоторых случаях он может быть выделен) и взаимодействие гидроксигруппы с соседней карбонильной группой, приводящее к образованию полуацеталя. Полуацеталь затем с потерей гидроксид-иона может превратиться в оксониевый ион, который подвергается атаке аминогруппы второй молекулы о-аминофенола. Наконец, происходит циклизация с выбросом молекулы исходного о-аминофенола (схема 24). По такому же механизму может протекать реакция и в случае гидроксибензохинонов, однако возможны и альтернативные пути превращений. Например, карбениевый ион, образующийся из полуацеталя, имеет дефицит электронов в положении 3 и может присоединять о-аминофенол по этому положению с последующей циклизацией и окислением в трифендиоксазин (схема 25).

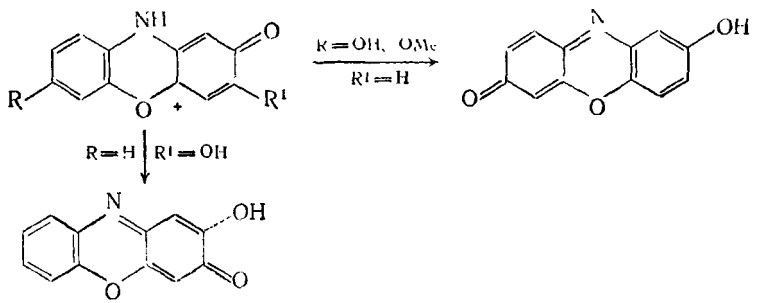


(24)



(25)

Напротив, если в *пара*-положении к аминогруппе *о*-аминофенола имеется гидрокси- или алкоксигруппа или если используется 2,5-дигидроксибензохинон, упомянутый карбениевый ион может перегруппироваться непосредственно в гидроксифеноксазон, в котором карбонильная группа занимает иное положение, чем в предшественнике [26] (схема 26). Эти реакции могут еще более осложняться окислением *о*-аминофенола под действием хинона.



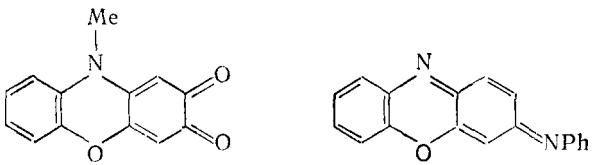
(26)

5) Конденсация 2-амино-5-нитрофенола с хлоранилом приводит к 7-нитро-1,2,4-трихлорфеноксазону-3, который может быть

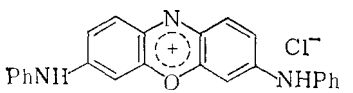
восстановлен дитионитом натрия в аминодигидропроизводное, окисление которого дает 7-амино-1,2,4-трихлорфеноксазон-3. Аналогично была проведена конденсация 2-амино-5-хлорфенола с броманилом, а 2,6-дигидрокси-3-хлорбензохинон при взаимодействии с *о*-аминофенолом в кислотном растворе превращается в 2-гидрокси-1-хлорфеноксазон-3.

6) 2,4,4′-Тригидроксидифениламины, которые могут получиться при взаимодействии *п*-аминофенолов с 1,2,4-тригидроксибензолом или аминорезорцином, можно окислить в кислотном растворе до гидроксифеноксазонов.

Окислением сульфата *о*-метиламинофенола трикалийгексацианоферратом получают твердое вещество красного цвета — 10-метилфеноксазиндион-2,3 (**82**). При действии на него концентрированного раствора гидроксида натрия образуются *о*-метиламинофенол и 2,5-дигидроксибензохинон. Окисление феноксазина хлоридом железа(III) в присутствии гидрохлорида анилина приводит к 3*H*-3-фенилиминофеноксазину (**83**), гидрохлорид которого взаимодействует с анилином, образуя аддукт, окисляющийся на воздухе до 3,7-дианилинофеноксазонийхлорида (**84**). В химии оксазиновых красителей известны и другие примеры реакций замещения при действии аминов.



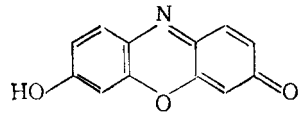
(82) (83)



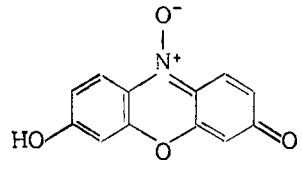
(84)

Действие дымящей азотной кислоты на раствор резорцина в эфире приводит к 7-гидроксифеноксазону (резоруфину) (**85**) и его *N*-оксиду (резазурину) (**86**). Оба соединения могут быть восстановлены до 3,7-дигидроксифеноксазина (дигидрорезоруфина), который на воздухе легко окисляется в резоруфин. Резоруфин с трудом окисляется до резазурина, но этого можно достичь с помощью пероксида водорода. Возможно, что резазурин является первичным продуктом предыдущего синтеза. Резоруфин получают также с помощью различных реакций конденсации, например конденсацией *п*-нитрозофенола или монохлорхинонимида с резорцином. Резоруфин растворяется в щелочи с образованием красного раствора с красной флуоресценцией. Раствор резазурина в этаноле имеет красную флуоресценцию, а его щелочной раствор окрашен в синий цвет. Оба соединения дают моноацетильные производные. Дихлоримид бензохинона при конденсации с резорци-

ном дает 7-аминофеноксазон, который нерастворим в водной щелочи, но растворим в кислотах с образованием красных растворов. Его щелочные растворы в спирте имеют оранжево-красную флуоресценцию.

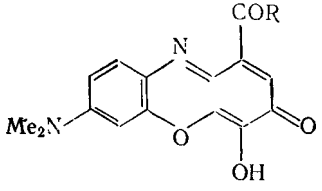


(85)

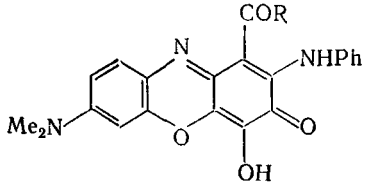


(86)

Оксазиновые красители [27, 28] получают конденсацией *n*-нитрозодиалкиланилинов с резорцином, *м*-аминофенолами, пирогаллолсульфокислотой, нафтолами или конденсацией 5-диалкиламино-2-нитрозофенолов с теми же фенолами и нафтолами или с 1-нафтиламинами. Конденсация галловой кислоты и ее производных с *n*-нитрозодиалкиланилинами приводит к феноксазонам, известным как галлоцианиновые красители. Галлоцианин (протравной синий 10, C.I.51030) (87; R = OH) окрашивает шерсть по хромовой протраве в сине-фиолетовый цвет. В качестве красителей использовали его метиловый эфир (прюн, протравной фиолетовый 54, C.I.51040) (87; R = OMe), амид (галламин синий, протравной синий 45, C.I.51050) (87; R = NH_2), анилид (галланил фиолетовый) и другие производные. При нагревании этих соединений с анилином, лучше в токе воздуха для более эффективного окисления, в положение 2 вводится остаток анилина и образуются соединения (88). В случае галлоцианина эта реакция сопровождается декарбоксилированием; предполагают, что остаток анилина вступает в положение 1. При более низких температурах галлоцианин взаимодействует с анилином без декарбоксилирования, а потеря диоксида углерода происходит лишь при нагревании продукта до 100 °C, причем образуется соединение, которому было приписано строение 2-анилино-4-гидрокси-7-диметиламинофеноксазона-3. Сульфокислоты, получаемые при сульфировании двух упомянутых анилинофеноксазонов, использовались в качестве красителей. Галлоцианин реагирует с резорцином в щелочном растворе, причем карбоксильная группа замещается на *м*-гидроксифеноксигруппу, а реакции эфира и амида в кислом растворе приводят к введению *м*-гидроксифеноксигруппы в положение 2.

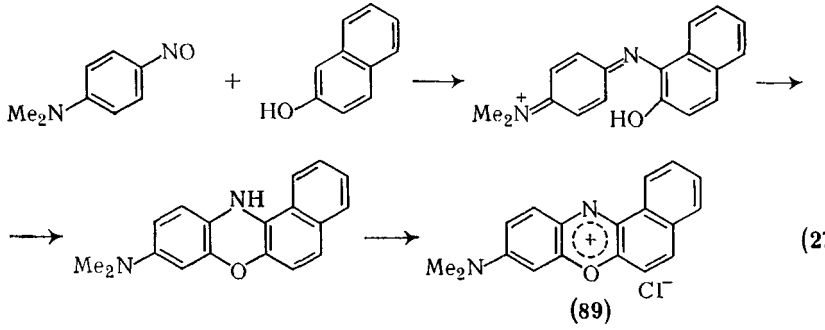


(87)



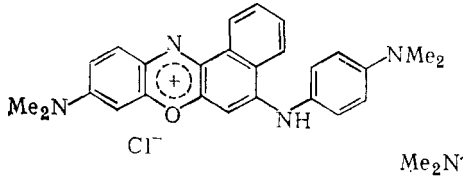
(88)

Старейший из феноксазиновых красителей (**89**) (синий Мелдолы, основный синий 6, C.I.51175) получают взаимодействием 2-нафтола с гидрохлоридом *n*-нитрозодиметиланилина (50 %-ный мольный избыток), причем избыток *n*-нитрозодиметиланилина служит окислителем для превращения дигидро(лейко)соединения в феноксазониевую соль (схема 27). Свободные *пара*-положения к гетероциклическому атому азота в феноксазониевых солях электронодефицитны и в условиях окисления взаимодействуют с нуклеофилами. Такая реакционная способность особенно проявляется в 1,2-бензофеноксазониевых солях. Так, соединение (**89**) легко реагирует с *n*-аминодиметиланилином или с 4,4′-бис(диметиламино)бензгидролом, давая замещенные соли феноксазония — (**90**) (новый синий B, основный синий 10, C.I.51190) и (**91**) (новый прочный синий C.I.51200). Амино- и замещенные аминогруппы, находящиеся в *пара*-положении к циклическому атому азота, легко удаляются при кислотном или щелочном гидролизе, причем образуются феноксазоны. Образованием таких соединений в качестве примесей объясняют то, что некоторые из феноксазинов являются ценными селективными красителями для гистологии. При действии воздуха и разбавленной кислоты в кипящем ксилоле краситель (**89**) окисляется в феноксазон (**92**).

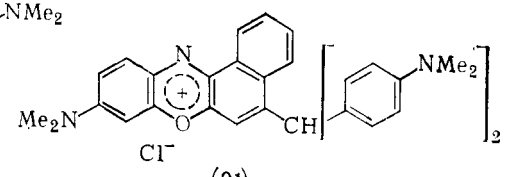


(27)

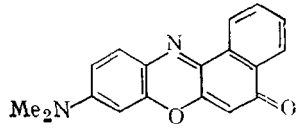
(89)



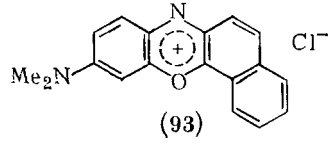
(90)



(91)

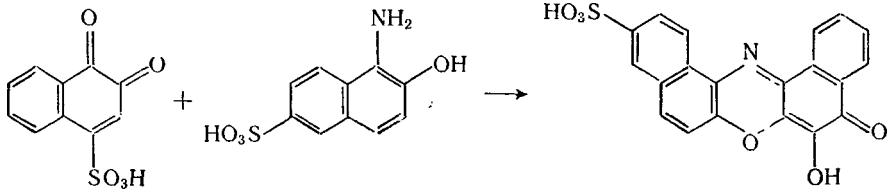


(92)



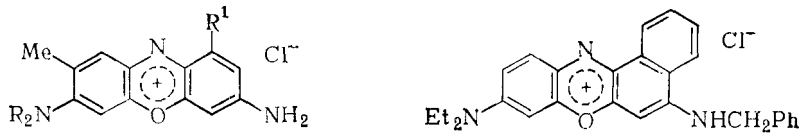
(93)

1,2-Нафтохиноны при взаимодействии с *о*-аминофенолами превращаются в 3,4-бензофеноксазины, при этом аминогруппа конденсируется с карбонильной группой в положении 2. Например, 1,2-нафтохинон и 2-амино-5-диметиламинофенол дают продукт (**93**), изомерный красителю (**89**). Другой метод синтеза феноксазонов используется при получении ализаринового зеленого G (C.I.51405) (**94**) — конденсация 1,2-нафтохинонсульфоновой-4 кислоты с 1-амино-2-гидроксинафталинсульфоновой-6 кислотой; в этом случае аминогруппа замещает лабильную группу SO_3H в нафтохиноне (схема 28).



(**94**) (**28**)

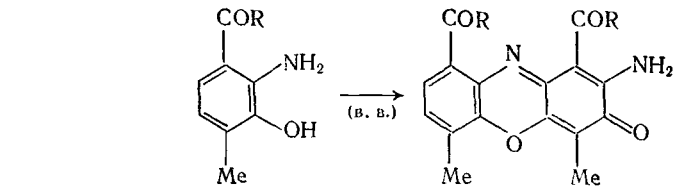
Оксазиновые красители являются основными или протравными хромовыми красителями, ценными для ситценабивного производства, поскольку они разрушаются окислителями, например хлоратом, и могут быть при необходимости обесцвечены. Их использование как красителей в текстильной промышленности уменьшилось, однако некоторые из них применяются для окрашивания животных тканей для микроскопии, например яркий крезиловый голубой (C.I.51010) (**95**) и нильский голубой 2B (C.I.51185) (**96**). Краситель (**96**) и некоторые его аналоги исследованы в качестве ингибиторов роста опухолей. Они очень активны против туберкулеза у мелких грызунов, однако слишком токсичны для медицинского применения. Оксазиновые красители и феноксазоны применяют также как аналитические реагенты, например как специфические осадители ионов и редокс-индикаторы.



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

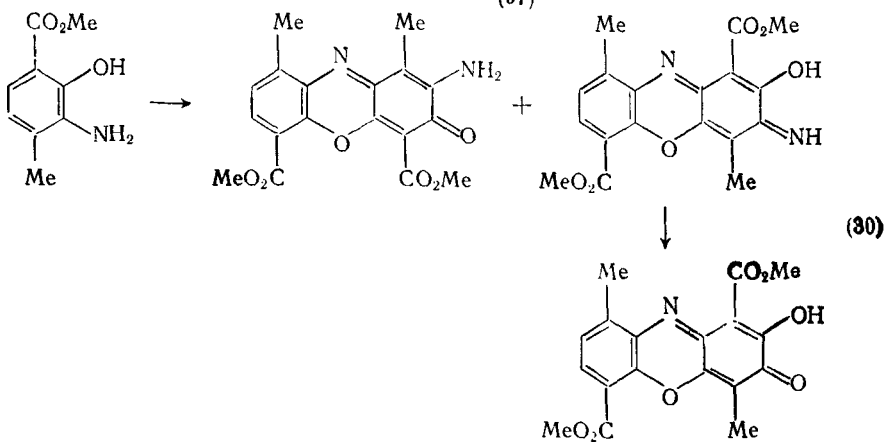
R= Et, $R^1 = NH_2$; R= Me, R^1= H

Феноксазоновый хромофор обнаружен в некоторых плесневых метаболитах и других природных веществах. Актиномицины [29, 30] представляют собой группу близкородственных антибиотиков, продуцируемых грибками вида *Streptomyces*. Они очень токсичны, но некоторые из них являются эффективными хемотерапевтическими агентами при заболеваниях, связанных с возникновением новообразований. Актиномицины образуют комплексы с двойной спиралью ДНК, вероятно, за счет образования водородной связи с остатками гуанина, что приводит к ингибированию синтеза РНК, вследствие чего актиномицины являются важными реагентами в молекулярной биологии. Актиномицины представляют собой хромопептиды, образующиеся в результате объединения 2-амино-4,6-диметил-3-оксофеноксазиндикарбоновой-1,9 кислоты (актиноцина) (**97**; R = OH) с двумя пентапептидными лактонами. Актиномицины, содержащие различные пептидные цепи, обозначают как актиномицины D, C, C_3 и т. д. Актиномицин синтезирован окислением 3-гидрокси-4-метилантраниловой кислоты трикалийгексацианоферратом, а полный синтез ряда актиномицинов (**97**; R = остаток пентапептида) осуществлен окислением пептидов, содержащих фрагмент 3-гидрокси-4-метилантраниловой кислоты (схема 29). Необходимые для этих конденсаций 2-аминофеноксазоны-3 получали с высоким выходом (90 %), однако окисление хлоридом железа(III) изомерной 3-амино-4-метилсалициловой кислоты (в виде ее метилового эфира) дает наряду с 2-аминофеноксазоном-3 (13 %) его изомер, 2-гидроксифеноксазин (53 %), который после гидролиза был выделен в виде гидроксифеноксазона (**98**) (схема 30).



(**29**)

(**97**)

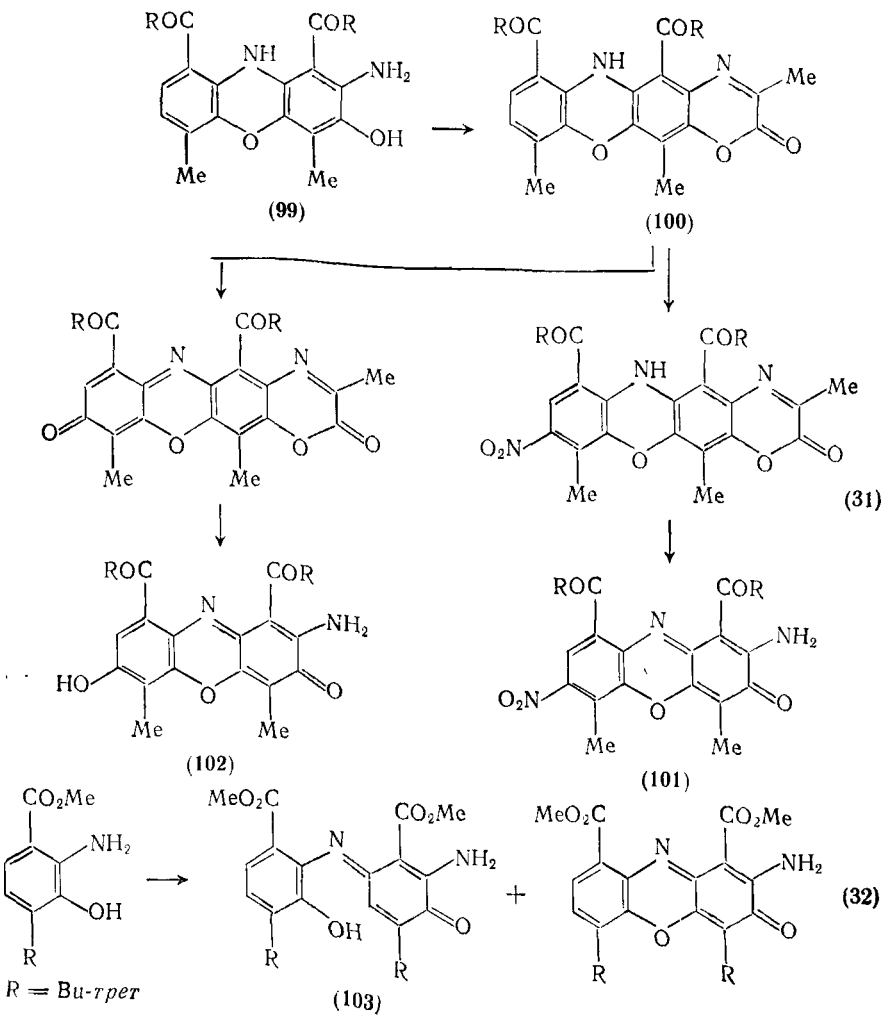


(**30**)

(**98**)

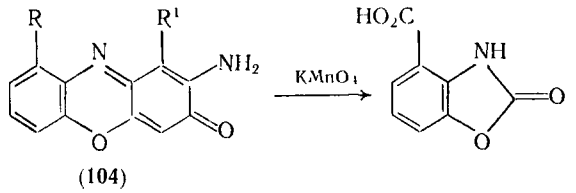
Синтез аналогов и производных актиномицинов выявил специфические особенности химии феноксазина. Актиномицин C_2 был

восстановлен до дигидросоединения (**99**), конденсацией которого с пировиноградной кислотой получен 1,4-оксазинофеноксазин (**100**). Последний можно пронитровать в положение 7 исходного феноксазинового цикла или окислить с образованием карбонильной группы в этом же положении. Из образующихся при этом соединений после отщепления пировиноградной кислоты были получены 7-нитроактиномицин C_2 (**101**) и 7-гидроксиактиномицин C_2 (**102**) (схема 31). Окисление метилового эфира 4-*трет*-бутил-3-гидроксиантраниловой кислоты имеет тенденцию останавливаться на стадии хинонимина (**103**) (схема 32), а если к карбоксигруппе присоединен пептидный остаток, образование феноксазона полностью прекращается.

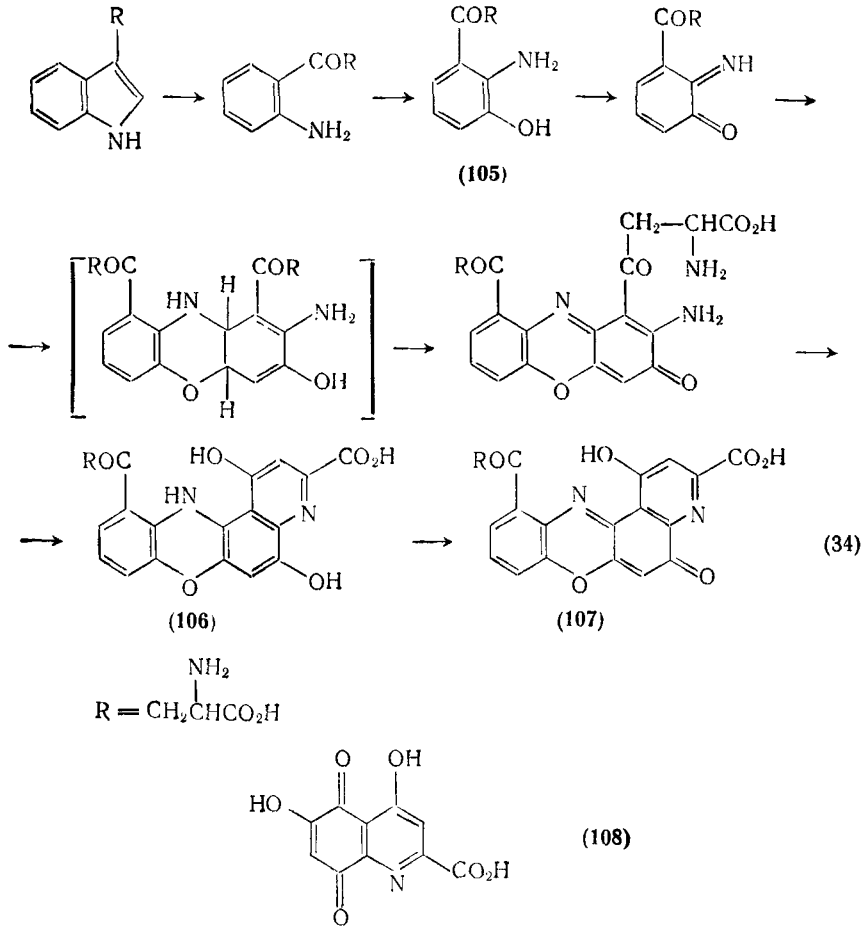


2-Аминофеноксазон-3 выделен как плесневый метаболит и назван квестиомицином А; найдено и его N-ацетильное производное. Ряд ферментов из растений, тканей млекопитающих и плесени вида *Streptomyces* катализируют образование квестиомицина А при окислении *о*-аминофенола.

Из некоторых грибов, вызывающих гниение дерева, были выделены и идентифицированы три окрашенных метаболита, являющихся 2-аминофеноксазонами-3, — циннабарин, или полистиктин (**104**; $R = CH_2OH$, $R^1 = CO_2H$), циннабаровая кислота (**104**; $R = R^1 = CO_2H$) и трамесангин (**104**; $R = CO_2H$, $R^1 = CHO$). Для доказательства их структуры было осуществлено расщепление гетероцикла мягким щелочным гидролизом, что привело к производным 2,5-дигидроксибензохинона, и окисление циннабарина перманганатом до 2,3-дигидро-2-оксобензоксазолкарбоновой-4 кислоты (схема 33). Окисление 2-аминофеноксазона-3 щелочным раствором пероксида водорода приводит к бензоксазолону; эта реакция использована при деградации актиномицинов.



В глазах и коже членистоногих и головоногих, а также в крыльях некоторых бабочек содержится группа пигментов кислотного характера, называемых оммохромами [31]. Они образуются при метаболизме триптофана. Ксантомматин представляет собой пиридофеноксазон-3 (**107**) и образуется из триптофана в результате ферментативного расщепления его до кинуренина, гидроксилирования этого соединения с образованием *о*-аминофенола — гидроксикинуренина (**105**) и окисления последнего. Это окисление в лабораторных условиях проводили с помощью трикалийгексацианоферрата при pH 7,0. Первоначально образующийся 2-аминофеноксазон-2 теряет аммиак, причем возникает пиридоновый цикл, а дальнейшее окисление приводит к ксантомматину (схема 34). Полный синтез, подтверждающий строение (**107**), включает получение 2-карбокси-4,6-дигидроксихинолин-5,8-хинона (**108**) из 2,4,5-триметоксианилина и этилового эфира щавелевоуксусной кислоты и его конденсацию с соединением (**105**) в уксусной кислоте. Ксантомматин представляет собой вещество желтого цвета; он может быть обратимо восстановлен до красного дигидропроизводного (**106**), которое может быть стабилизировано защитой гидроксигруппы, образующейся при восстановлении. Оммохромы родомматин и омматин D являются, соответственно, β-*О*-глюкозидом и сульфатом дигидроксантомматина.



(105)

(106)

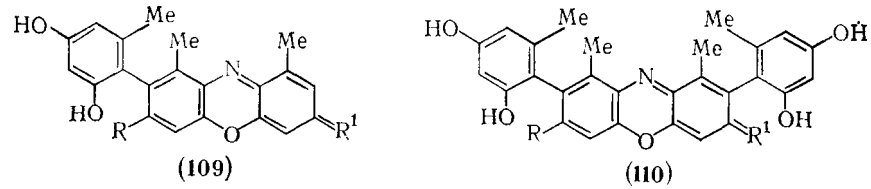
(107)

(34)

$R = CH_2CHCO_2H$ (NH_2)

(108)

Орцеин — фиолетовое красящее вещество, выделенное из некоторых лишайников при действии воздуха и аммиака. Он был разделен на 14 компонентов, которые являются сложными феноксазонами и феноксазинами с общими структурами (**109**) и (**110**). Они образуются при аутоокислении орсина с одновременным аминированием, конденсации хиноидных продуктов с образованием феноксазонов и нуклеофильной атаке орсина на хиноидные интермедиаты. Это напоминает реакцию резорцина с галлоцианиновыми красителями и наводит на мысль о необходимости повторного исследования строения этих продуктов. Из-за затрудненного вращения имеющихся в молекулах орцеинов боковых фенильных групп образуется множество пространственных изомеров [32]. Лакмус содержит сходные, но более сложные соединения, которые получаются при добавлении извести, карбоната калия и гипса к смеси, подвергающейся аутоокислению. При аутоокислении резорцина в аммиачном растворе также образуется голубой феноксазон.

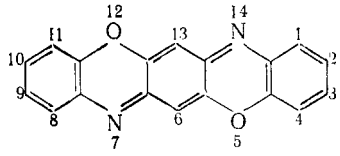


(109) (110)

$R = OH, NH_2$; $R^1 = O, NH$

20.2.2.4. Трифендиоксазины [27, 28]

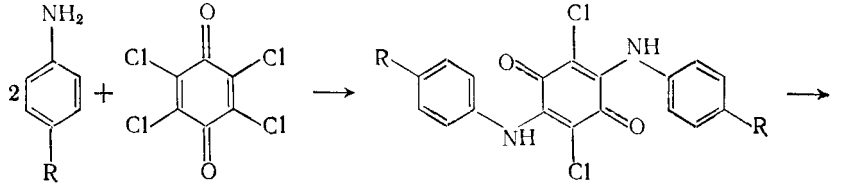
Трифендиоксазин (**111**) — инертное ароматическое соединение, образующееся при окислении *о*-аминофенола в различных условиях: кислородом воздуха в кислотном растворе, пероксидом водорода, аминоазобензолом, нитробензолом в уксусной кислоте (с. в.). Он образуется также при нагревании *о*-аминофенола с сульфатом 4,6-диаминорезорцина, при конденсации его с 2-аминофеноксазоном-3 или с 2,5-дигидроксибензохиноном и при сплавлении *о*-нитрофенола с гидроксидом калия и небольшим количеством воды. Трифендиоксазин кристаллизуется в виде иголок красного, фиолетового или сине-стального цвета, сублимирующихся при 240—250 °С. Иодоводородная кислота при 170 °С вызывает его деградацию до *о*-аминофенола, однако в других условиях трифендиоксазин устойчив к действию концентрированных кислот и щелочей, может быть подвергнут сульфированию. Нитрование в уксусной кислоте приводит к мононитрозамещенному. Фенилгидразин вызывает его восстановление до 7,14-дигидротрифендиоксазина, который легко окисляется с регенерацией трифендиоксазина, однако может быть стабилизирован в виде 7,14-диацетилзамещенного. Те же препаративные методы могут быть использованы и для получения замещенных трифендиоксазинов; например, 2-амино-5-диметиламинофенол и 2,5-дигидроксибензохинон конденсируются с образованием 3,10-бис(диметиламино)трифендиоксазина, однако взаимодействие нитрозобензола с замещенными *о*-аминофенолами приводит, главным образом, к *о*-гидроксиазобензолам. 2,9-Динитротрифендиоксазин получен конденсацией 2-амино-4-нитрофенола с нитробензолом или с 2,5-дигидроксибензохиноном.



(111)

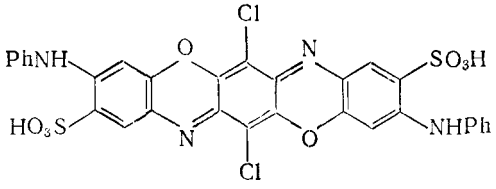
Другим важным препаративным методом является окислительная циклизация 2,5-диариламинобензохинонов. Последние полу-

чают обычно из хлоранила, который при взаимодействии с ариламином (2 экв) дает 2,5-диариламино-3,6-дихлорбензохинон (схема 35). Двухступенчатая реакция 6-метокси-2,3,5-трихлорбензохинона с двумя различными ариламинами приводит к несимметричным диариламинодихлорбензохинонам. Циклизация проводится действием серной кислоты или бензоилхлорида в нитробензоле. Если использовать *о*-алкоксиариламин, алкоксигруппы участвуют в циклизации (с дезалкилированием), причем стадия окисления не требуется. Продуктами циклизации являются 6,13-дихлортрифендиоксазины (**112**), причем те из них, которые получаются из простых ароматических аминов, имеют оранжевый или красный цвет. Продукты, получаемые из хлоранила и полициклических ароматических аминов или из аминодифениламинов, окрашены в синий или фиолетовый цвет и являются ценными пигментами, сульфирование которых приводит к прямым красителям для хлопка. Они отличаются высокой светостойкостью, что свидетельствует о химической стабильности хромофора. Примером таких красителей является сириус светло-голубой FF2GL (прямой голубой 106, C.I.51300; прямой ярко-голубой светопрочный) (**113**), получаемый из 4-аминодифениламина. В твердом состоянии трифендиоксазины проявляют диморфизм, который может влиять на их цвет. Рассматриваемая хромофорная система не требует наличия ауксохромной группы для получения интенсивных полос поглощения. По уровню окисления эти соединения соответствуют феноксазонам, причем как восстановленные, так и окисленные формы менее стабильны.



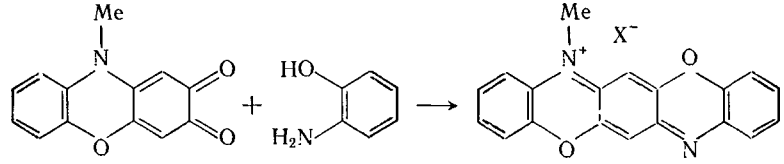
(35)

(112)



(113)

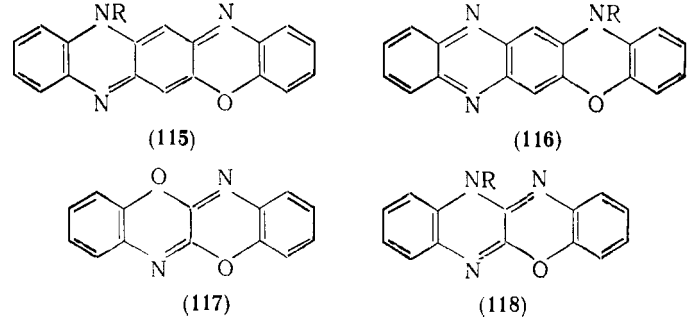
Метилирование трифендиоксазина диметилсульфатом дает с низким выходом соль 7-метилтрифендиоксазиния (**114**). Лучшим способом синтеза такой соли является конденсация гидрохлорида *о*-аминофенола с 10-метилфеноксазиндионом-2,3 (**82**) в уксусной кислоте при комнатной температуре (схема 36). Соединение (**114**) выделено в виде нитрата, имеющего фиолетовый цвет; при нагревании водного раствора нитрата он разлагается с образованием трифендиоксазина. Менее широко используют конденсацию хлоранила или броманила с 2-аминофенолом, имеющим электроноакцепторный заместитель (Cl или NO_2) в положении 4; при этом образуется 1,2,4-тригалогенфеноксазон-3 с хлором или нитрогруппой в положении 8, который, реагируя с новой молекулой 2-аминофенола, превращается в 6,13-дихлор- или 6,13-дибромтрифендиоксазин [33].



(36)

(82) (114)

Известны и другие конденсированные соединения, включающие наряду с системой 1,4-бензоксазина другие гетероциклы, например хиноксалино[2,3-*b*]феноксазины (**115**) и (**116**), получаемые взаимодействием производных *о*-фенилендиамина с 2-гидроксифеноксазонами или 10-алкилфеноксазиндионами-2,3 либо реакцией *о*-аминофенола с 3-амино-5-фенилфеназонийхлоридом (апосафранином). 1,4-Бензоксазино[3,2-*b*]бензоксазин (дифендиоксазин) (**117**) — бесцветное вещество, получаемое конденсацией гидрохлорида *о*-аминофенола с щавелевой кислотой в бензойной кислоте. Конденсация *о*-аминофенола с 2,3-дигидроксихиноксалином или 2,3-дихлорхиноксалином приводит к 11*H*-хиноксалино[2,3-*b*]-1,4-бензоксазину (дифеназиноксазину) (**118**; R = H), а из 1,2-дигидро-3-гидрокси-1-фенилхиноксалона-2 получается 11-фенилзамещенное (**118**; R = Ph).



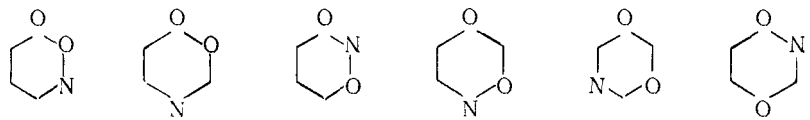
(115) (116)

(117) (118)

20.2.2.5. Диоксазины и оксадиазины

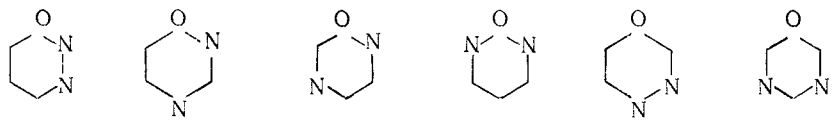
Соединения, содержащие два атома кислорода и один атом азота в шестичленном цикле (диоксазины), могут быть теоретически выведены из шести родоначальных циклических систем; аналогично имеются шесть родоначальных циклических систем для соединений с двумя атомами азота и одним атомом кислорода (оксадиазинов), если пренебречь изомерией, обусловленной наличием дополнительных водородных атомов.

Диоксазины:



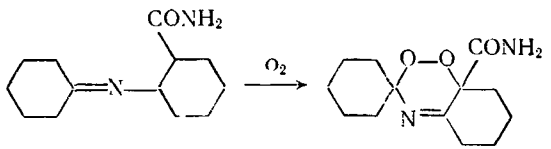
1,2,3- 1,2,4- 1,3,2- 1,3,4- 1,3,5- 1,4,2-

Оксадиазины:



1,2,3- 1,2,4- 1,2,5- 1,2,6- 1,3,4- 1,3,5-

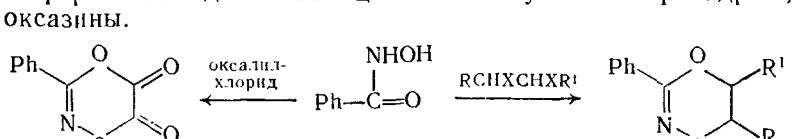
В ряду диоксазинов известно небольшое число представителей трех из этих систем. Циклогексилиден-2-карбамоилциклогексиламин, продукт конденсации циклогексанона с мочевиной, легко поглощает кислород, превращаясь в производное дигидро-1,2,4-оксадиазина (**119**) (схема 37). Это соединение представляет собой пероксид и освобождает иод из раствора иодида калия.



(37)

(119)

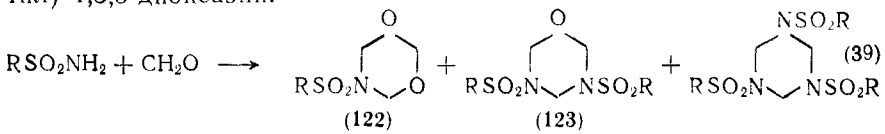
5,6-Дигидро-1,4,2-диоксазины (**120**) получают из гидроксамовых кислот и вицинальных дигалоген- или димезилоксиалканов; 5,6-дигидро-3-фенил-1,4,2-диоксазиндион-5,6 (**121**) получен взаимодействием бензогидроксамовой кислоты с оксалилхлоридом (схема 38). Реакцией *O*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилгидроксиламина с формальдегидом или ацетоном получены тетрагидро-1,4,2-диоксазины.



(38)

(121) (120)

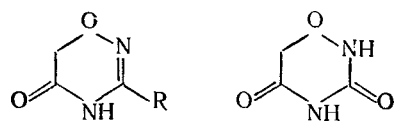
Взаимодействием аминов с формальдегидом или ацетальдегидом получены нестабильные 5,6-дигидро-1,3,5-диоксазины, например 5,6-дигидро-5-этил-1,3,5-диоксазин, который охарактеризован в виде пикрата. Реакция сульфонамидов с формальдегидом (в виде триоксана) в сильнокислой среде приводит к смеси *N*-сульфонил-5,6-дигидро-1,3,5-диоксазина (**122**; R = Me, Ph), *N'*,*N*-дисульфонилтетрагидро-1,3,5-оксадиазина (**123**) и трисульфонилгексагидро-1,3,5-триазина (схема 39). Аналогично, из 2-диметиламиноэтиламина при действии формальдегида получена смесь *N*-замещенного диоксазина, оксадиазина и триазина. Из цианамида и гексафторацетона получен 6-амино-2,2,4,4-тетракис(трифторметил)-1,3,5-диоксазин.



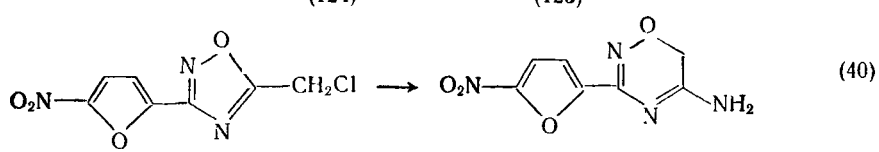
(39)

(122) (123)

Получены оксадиазины всех шести типов [34], хотя 1,2,3-изомер известен лишь в виде бензаннелированного соединения. 5,6-Дигидро-1,2,4-оксадиазиноны-5 (**124**) получают *O*-алкилированием амидоксимов алифатическими α-галогенкарбоновыми кислотами или их эфирами с последующей циклизацией при обработке кислотой. Типичными представителями таких соединений являются 5,6-дигидро-3-фенил-4*H*-1,2,4-оксадиазинон-5 (**124**; R = Ph) и 6,6-диметил-3-фенилзамещенное. Эти соединения имеют кислотный характер, при окислении перманганатом дают бензонитрил. Реакция циклизации становится обратимой в жестких условиях гидролиза — действием концентрированной хлороводородной кислоты при 130 °C. Тетрагидро-1,2,4-оксадиазиндион-3,5 (6-оксадигидроурацил) (**125**) получают циклизацией этилового эфира уреидооксиуксусной кислоты при действии гидроксида натрия. Он ингибирует рост некоторых микроорганизмов, а некоторые его 2-замещенные аналоги предложены в качестве регуляторов роста растений. 5-Амино-3-(5-нитрофурил-2)-6*H*-1,2,4-оксадиазин (**126**) получают расширением оксадиазольного цикла в 3-(5-нитрофурил-2)-5-хлорметил-1,2,4-оксадиазоле при обработке его жидким аммиаком (схема 40).



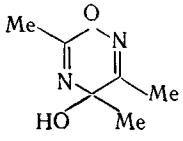
(124) (125)



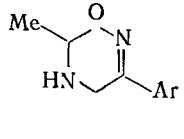
(40)

(126)

1,2,5-Оксадиазины получают взаимодействием α-оксимпокетонов с альдоксимами или со смесью альдегида и гидроксиламина; например, диацетилмоноксим образует с ацетоксимом 4-гидрокси-3,4,6-триметил-4*H*-1,2,5-оксадиазин (**127**), а с бензальдегидом и гидроксиламином — 3,4-диметил-6-фенил-1,2,5-оксадиазин. Эти соединения являются стабильными основаниями с довольно высокими температурами плавления, их образование включает окисление альдегидной функции. Ацетальдегид при взаимодействии с *син*-оксимами ω-аминоацетофенонов дает 3-арил-5,6-дигидро-6-метил-4*H*-1,2,5-оксадиазины (**128**).

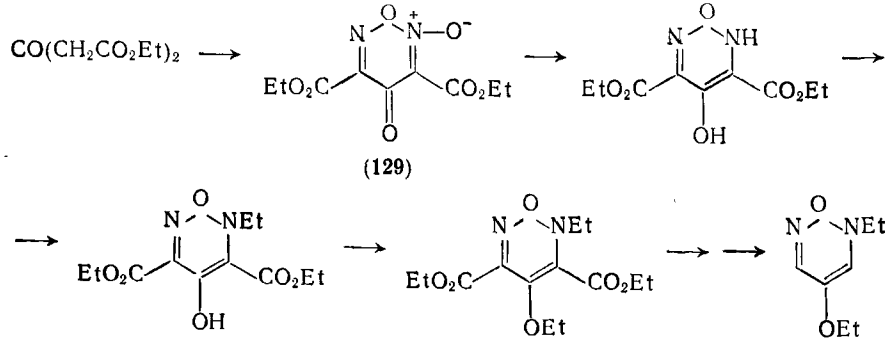


(**127**)



(**128**)

При действии дымящей азотной кислоты на этиловый эфир 2-оксоглутаровой кислоты получается сложный эфир (**129**), являющийся производным 1,2,6-оксадиазин-*N*-оксида. Восстановление этого эфира бисульфитом натрия приводит к 4-гидрокси-3,6-диэтоксикарбонил-2*H*-1,2,6-оксадиазину, проявляющему свойства одноосновной кислоты. При этилировании этого соединения получается сначала 2-этилзамещенное, а затем 2-этил-4-этоксипроизводное, которое после гидролиза и декарбоксилирования дает 2-этил-4-этокси-2*H*-1,2,6-оксадиазин (схема 41). Диоксим 2-ацетоацетил-4-метилфенола при обработке разбавленным раствором гидроксида натрия дает два изомерных 3-арил-5-метил-1,2,6-оксадиазина (2*H* и 6*H*), которые отличаются по степени кислотности.

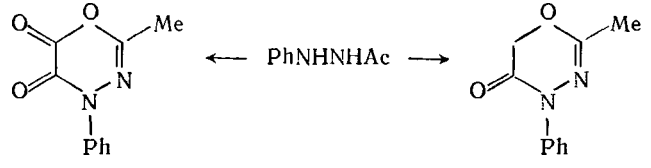


(**129**)

(**41**)

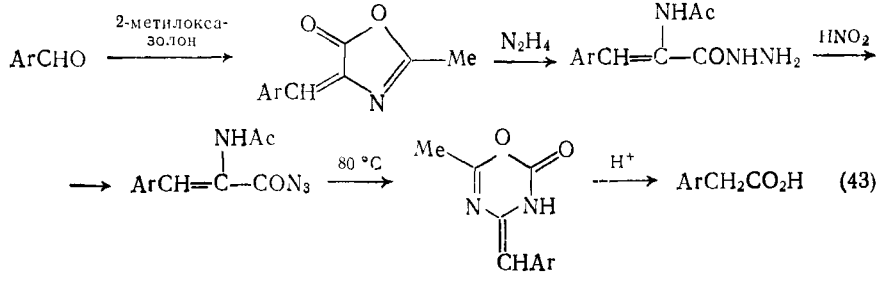
1,3,4-Оксадиазины получают из ацилгидразинов и α-хлорацилхлоридов; например, *N*-ацетил-*N*′-фенилгидразин при взаимодействии с хлорацетилхлоридом превращается в *N*-ацетил-*N*′-хлорацетилфенилгидразин, который циклизуется под действием карбоната калия с образованием 5,6-дигидро-2-метил-4-фенил-4*H*-1,3,4-

оксадиазинона-5 (**130**). Это соединение устойчиво к действию воды, но гидролизуется гидроксидом калия или кислотой. Соответствующее 2,4-дифенилзамещенное более устойчиво к щелочи. Оксалилхлорид взаимодействует с *N*-ацетил-*N*′-фенилгидразином с образованием 5,6-дигидро-2-метил-4-фенил-4*H*-1,3,4-оксадиазиндиона-5,6 (**131**) (схема 42), соединения желтого цвета, которое медленно гидролизуется водой, а при реакции с этанолом превращается в *N*-ацетил-*N*′-этоксалилфенилгидразин. Взаимодействие *N*,*N*′-дибензоилгидразина с оксалилхлоридом приводит к 4-бензоил-5,6-дигидро-2-фенил-4*H*-1,3,4-оксадиазиндиону-5,6. Обработка *N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)-*N*-метил-*N*′-(3,4,5-триметоксибензоил)гидразина серной кислотой дает 5,6-дигидро-4,6,6-триметил-2-(3,4,5-триметоксифенил)-4*H*-1,3,4-оксадиазин.

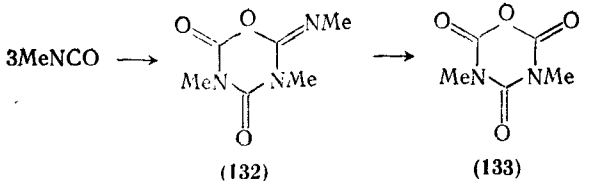


(**131**) (**130**) (**42**)

При взаимодействии бензоилизоцианата с бензоилхлоридом в водном пиридине получается 2,6-дифенил-4*H*-1,3,5-оксадиазинон-4. Осторожный пиролиз α-ацетамидоциннамоилазидов приводит к 4-арилиден-2,3-дигидро-6-метил-4*H*-1,3,5-оксадиазинонам-2, которые при кислотном гидролизе превращаются в арилуксусные кислоты. Эти превращения используются для препаративного получения арилуксусных кислот исходя из ароматических альдегидов (схема 43). Тримеризация метилизоцианата в присутствии триэтилфосфина приводит к тетрагидро-3,5-диметил-2-метилимино-1,3,5-оксадиазиндиону-4,6 (**132**) или тетрагидро-3,5-диметил-1,3,5-оксадиазинтриону-2,4,6 (**133**) (схема 44). При взаимодействии мочевины с формальдегидом, гидроксидом бария и спиртами получены многочисленные 3,5-бис(алкоксиметилен)тетрагидро-1,3,5-оксадиазины. Одним из продуктов нитрования гексаметилентетрамина является тетрагидро-3,5-динитро-1,3,5-оксадиазин (оксигексоген, циклонит-оксид).

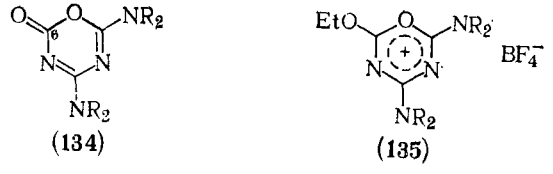


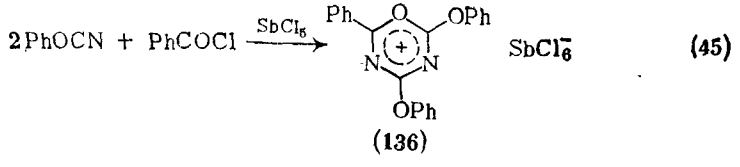
(**43**)



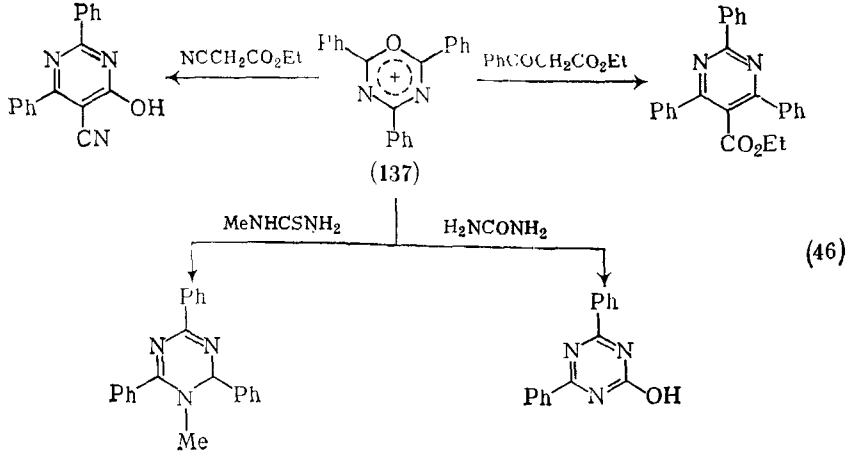
(44)

Гидрохлориды гуанилхлорформамидинов, получаемые нагреванием гидрохлоридов диалкилцианамидов, при действии бикарбоната натрия превращаются в 2,4-бис(диалкиламино)-6*H*-1,3,5-оксадиазиноны-6 (**134**). Реакции последних с нуклеофилами протекают с разрывом связи C-6—O и образованием изоцианата. Алкилирование оксадиазинонов (**134**) фторборатом триэтилоксония приводит к фторборатам 2,4-бис(диалкиламино)-6-этокси-1,3,5-оксадиазиния (**135**) [35]. Описаны и некоторые другие соли 1,3,5-оксадиазиния (диазапирилиевые соли). При взаимодействии





(45)

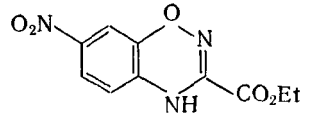


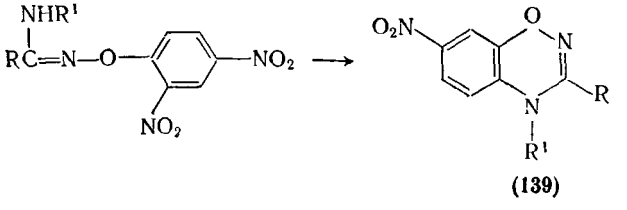
(46)

арилцианатов с бензоилхлоридом в присутствии хлорида сурьмы(V) получаются гексахлорантимонаты 2,4-диарилокси-6-фенил-1,3,5-оксадиазиния (**136**) (схема 45). При действии аммиака соли (**136**) дают продукты раскрытия кольца и небольшие количества производных 1,3,5-триазина [36]. Реакция диметилцианамида с бензоилхлоридом при 150 °C приводит к 2,4-бис(диметиламино)-6-фенил-1,3,5-оксадиазинийхлориду. Соли 2,4,6-трифенил-1,3,5-оксадиазиния получают при обработке бензонитрила и бензоилхлорида кислотами Льюиса, например хлоридом олова(IV) [37]. Перхлорат (**137**) при взаимодействии по активным метиленовым группам с β-кетоэфирами и β-цианоэфирами превращается в пиримидины, а с мочевиной и тиомочевиной дает триазины (схема 46).

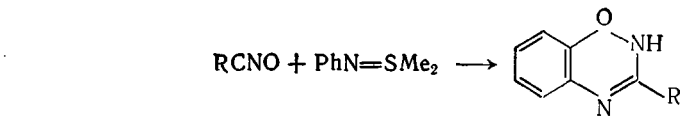
Продукт диазотирования 2,3-диаминобензойной кислоты не обладает свойствами кислоты, ему приписывается строение 8-амино-3,1,2-бензоксадиазинона-4. Реакция диазотированной антраниловой кислоты с бензолсульфиновой кислотой приводит к 1(или 2)-бензолсульфонил-3,1,2-бензоксадиазинону-4. Эти соединения ведут себя как стабилизированные соли диазония; они разлагаются при действии гидроксида натрия, превращаясь в исходное диазосоединение, которое при сочетании с ароматическими аминами или фенолами дает азосоединения.

При действии азотистой кислоты на этиловый эфир анилинооксиминоуксусной кислоты получается 7-нитро-3-этоксикарбонил-4*H*-1,2,4-бензоксадиазин (**138**), гидролиз и декарбоксилирование которого приводят к 7-нитро-4*H*-1,2,4-бензоксадиазину. Другие 7-нитро-4*H*-1,2,4-бензоксадиазины (**139**) получают действием гидроксида калия на спиртовые растворы *O*-(2,4-динитрофенил)амидоксимов (схема 47). Реакция нитрилоксидов с *N*-арил-*S*,*S*-диметилсульфиминами приводит к 2*H*-1,2,4-бензоксадиазинам (схема 48), например к 3-*n*-толил-2*H*-1,2,4-бензоксадиазину (**140**; R = *n*-толил) и 7-хлор-3-этоксикарбонил-2*H*-1,2,4-бензоксадиазину, который получают также окислением этилового эфира *n*-хлоранилинооксиминоуксусной кислоты тетраацетатом свинца. Упомянутые бензоксадиазины при нагревании (80—140 °C) превращаются в бензоксазолы.





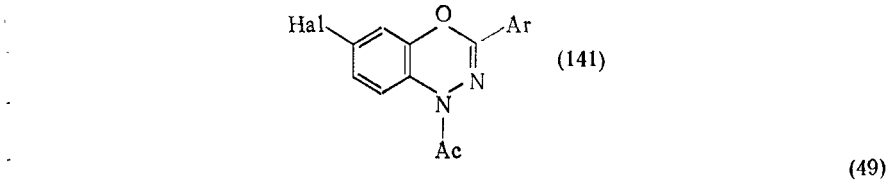
(47)



(48)

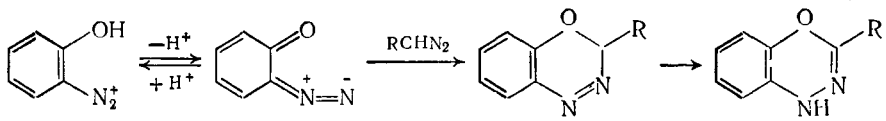
(140)

При действии оснований на *N*-ацетил-*N'*-ароил-1-(2,4-дигалогенфенил)гидразины получают 4*H*-1,3,4-бензоксадиазины (**141**). Эта реакция протекает легче всего с фторзамещенными. Для получения соединений этого ряда используют также реакцию алифатических диазосоединений с диазотированными *о*-аминофенолами. При этом первоначально образуется 2*H*-1,3,4-бензоксадиазин (**142**), который можно стабилизировать путем присоединения дифенилкетена по двойной связи C-3=C-4, однако при действии оснований происходит его перегруппировка в 4*H*-1,3,4-бензоксадиазин (**143**) (схема 49).



(141)

(49)



(142) (143)

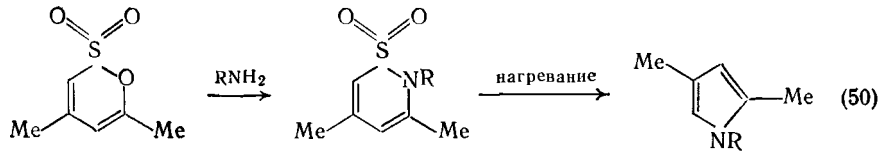
20.2.3. ГЕТЕРОЦИКЛЫ С АТОМАМИ СЕРЫ И АЗОТА

Основными типами соединений с атомами серы и азота в шестичленном цикле являются тиазины и их бензо- и дибензопроизводные (соединения с двумя гетероатомами), а также тиадиазины и их бензопроизводные и дитиазины (соединения с тремя гетероатомами). Соединений с бóльшим числом гетероатомов известно очень мало.

20.2.3.1. Тиазины [38, 39]

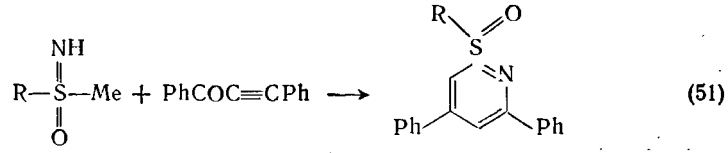
Рассматриваемые ниже 1,2-, 1,3- и 1,4-тиазины проявляют большое сходство с оксазинами; нумерация этих трех фундаментальных циклических систем аналогична нумерации оксазинов. Область применения этих соединений значительно расширена благодаря способности атома серы проявлять валентность, бóльшую чем 2, и легкости его удаления из некоторых циклических структур.

1,2-Тиазины с двумя двойными связями в кольце известны только в виде соответствующих S-оксидов и S,S-диоксидов. 1,1-Диоксиды (ненасыщенные сультамы), например (**144**; R = H, Me, Ph), получают действием аммиака или первичных аминов на 1,2-оксатииндиоксиды-2,2 (схема 50). При нагревании они теряют диоксид серы, превращаясь с хорошими выходами в пирролы. Хиральные 1-алкил- или 1-арил-3,5-дифенил-4*H*-1,2-тиазиноксиды-1 (**145**) получены [40] взаимодействием 1-бензоил-2-фенилацетилена с анионами сульфоксиминов (**146**) (схема 51). При использовании в качестве исходного соединения оптически чистого *п*-толилсульфоксимина продукт сохранял оптическую активность.



(50)

(144)

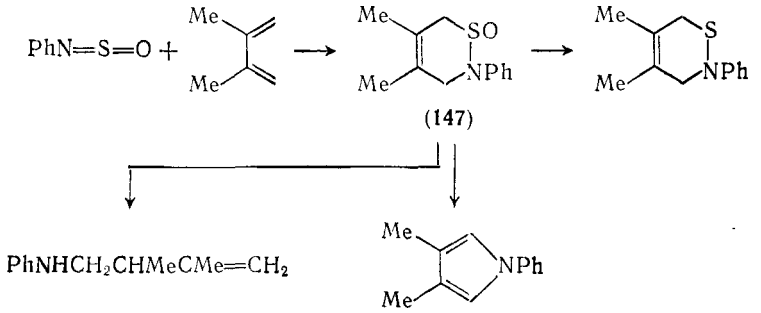


(51)

(146) R=Me, *п*-толил (145)

3,6-Дигидро-2*H*-1,2-тиазины получают реакцией Дильса — Альдера диенов с соединениями, содержащими электронодефицитные двойные связи N=S. Промежуточно образующийся тионитрозобензол (PhN=S) присоединяется к бутадиену с образованием 3,6-дигидро-2-фенил-2*H*-1,2-тиазина. В качестве диенофилов могут служить также *N*-сульфинилариламины, *N*-сульфинилсульфонамиды (весьма реакционноспособные), *N*-сульфиниламиды, *N*-сульфинилуретаны, причем все они дают 2-замещенные 3,6-дигидро-2*H*-1,2-тиазиноксиды-1 (схема 52). Последние обычно являются твердыми веществами с температурами плавления около 100 °C. Кислотный или щелочной гидролиз приводит к расщеплению 1,2- или 1,6-связей с элиминированием диоксида серы. Например, 4,5-диметил-2-фенилзамещенное (**147**) при кислотном гидролизе превращается в алкениланилин, а при щелочном — в 3,4-диметил-1-фенилпиррол; восстановление алюмогидридом лития дает 3,6-дигидро-4,5-диметил-2-фенил-2*H*-1,2-тиазин. Хотя незамещенные по атому азота соединения не могут быть получены гидролизом *N*-ацилзамещенных, их можно синтезировать присоединением диенов к *N*-сульфинил-2,2,2-трихлорэтилуретану с последующим элиминированием трихлорэтоксикарбонильной группы из образовавшегося тиазина обработкой порошком цинка. Диеновый синтез протекает также и с бис(*N*-сульфонил)сульфурдиимидами

($RSO_2N{=}S{=}NSO_2R$), приводя к 3,6-дигидро-2-сульфонил-1-сульфонимидо-2*H*-1,2-тиазинам.



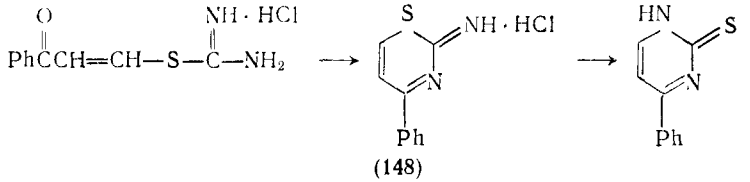
(52)

Тетрагидро-1,2-тиазиндиоксиды-1,1 (δ-сультамы) получают восстановлением ненасыщенных 1,2-тиазиндиоксидов-1,1, а также взаимодействием аммиака или аминов с 1,2-оксатиандиоксидами-2,2 (δ-сультонами). Некоторые из них обладают противосудорожным действием, а 2-*n*-сульфонамидофенилзамещенное (осполот), получаемое из сульфаниламида и 4-хлорбутансульфонилхлорида, использовалось при лечении эпилепсии. Фотохимическое сульфохлорирование гидрохлорида *н*-бутиламина действием хлора и диоксида серы приводит к 3- и 4-хлорсульфонилзамещенным, которые циклизуются при обработке щелочью в тетрагидро-5-метил-1,2-тиазолдиоксид-1,1 и тетрагидро-1,2-тиазиндиоксид-1,1.

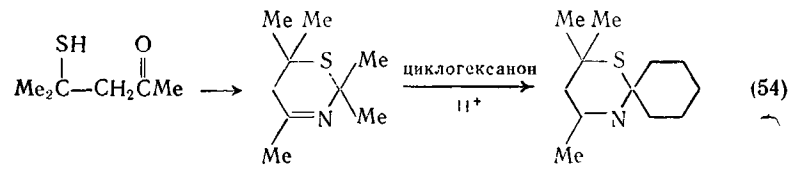
Хорошо изучены 1,3-тиазины. Известно об их применении как фунгицидов, фармацевтических препаратов и вулканизующих агентов; открытие цефалоспориновых антибиотиков стимулировало интерес к ряду 6*H*-1,3-тиазина. Система 1,3-тиазина обычно стабильна, атом серы не отщепляется при действии солей свинца, однако электроноакцепторные заместители делают цикл чувствительным к расщеплению при нуклеофильной атаке. Соединения этого ряда могут быть классифицированы по положению дополнительного водородного атома в родоначальной структуре.

Менее других изучены 2*H*-1,3-тиазины. Присоединение тиомочевины к фенилэтинилкетону в кислой среде приводит к бензоилвинилизотиурониевой соли, которая циклизуется в 2-имино-4-фенил-2*H*-1,3-тиазин (**148**); последний легко перегруппировывается под действием оснований, превращаясь в 1,2-дигидро-4-фенилпиримидинтион-2 (схема 53). 5,6-Дигидро-2*H*-1,3-тиазины получают действием карбонильных соединений и аммиака на β-меркаптокетоны [41]; например, аддукт окиси мезитила и сероводорода в реакции с ацетоном и аммиаком превращается в 5,6-дигидро-2,2,4,6,6-пентаметил-2*H*-1,3-тиазин (**149**), жидкость с запахом, напоминающим камфору. Группировка, находящаяся в положении 2 этого соединения, может быть заменена на остаток другого карбонильного соединения; например, нагревание с циклогексаноном и щавелевой кислотой (гидратом) приводит к спиросоединению

(**150**) (схема 54). Восстановление алюмогидридом лития приводит к расщеплению кольца и образованию γ-меркаптоамина. Некоторые 2-алкилимино- или 2-арилимино-3,4-дигидро-4,4,6-триметил-2*H*-1,3-тиазины получены перегруппировкой 1-алкил- или 1-арил-1,2,3,4-тетрагидро-4,4,6-триметилпиримидинтионов-2 в концентрированной хлороводородной кислоте.



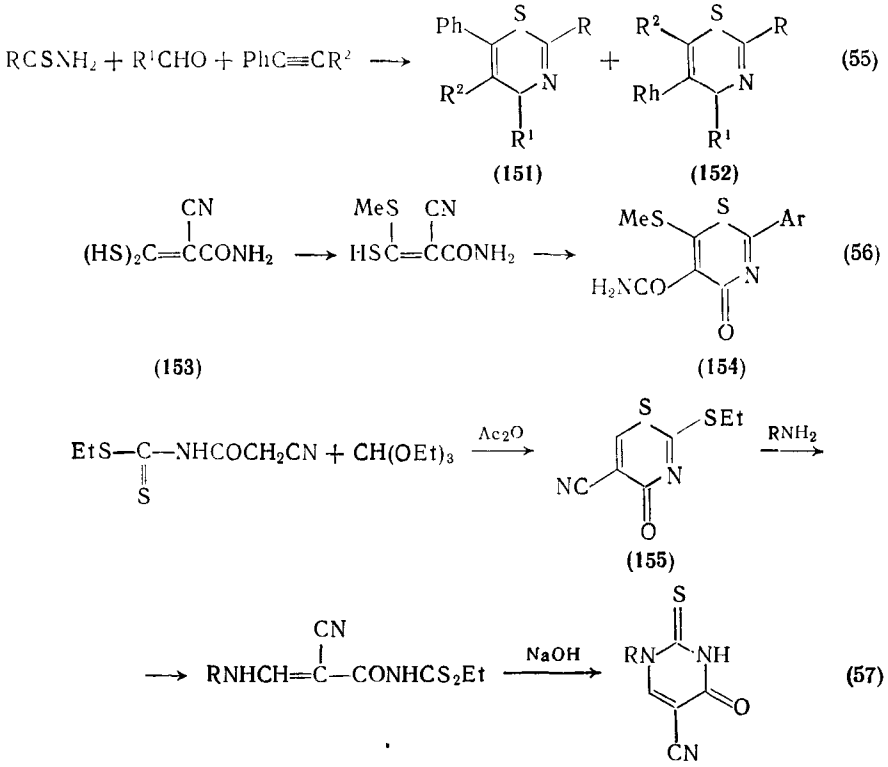
(53)



(54)

Нагревание 2-ацетамидо-2-метилпентанона-4 с пентасульфидом фосфора приводит к 2,4,4,6-тетраметил-4*H*-1,3-тиазину, метиодид которого описан как промежуточный продукт в синтезе цианиновых красителей. Присоединение сероуглерода к 2-амино-2-метилпентанону-2 дает дитиокарбаминовую кислоту, дегидратацией которой может быть получен 2-меркапто-4,4,6-триметил-4*H*-1,3-тиазин. Конденсация тиоамидов и альдегидов с фенилацетиленами, катализируемая трифторидом бора, приводит к 4*H*-1,3-тиазинам и небольшим количествам изомерных 6*H*-1,3-тиазинов (схема 55); например, из тиобензамида, бензальдегида и фенилацетилена получается 2,4,6-трифенил-4*H*-1,3-тиазин (**151**; $R = R^1 = Ph$, $R^2 = H$) и 2,4,5-трифенил-4*H*-1,3-тиазин (**152**; $R = R^1 = Ph$, $R^2 = H$). Соединение (**152**) при действии триэтиламина в эфире изомеризуется в 2,4,5-трифенил-6*H*-1,3-тиазин. Большинство остальных 4*H*-1,3-тиазинов — 4-оксопроизводные. При действии хлороводорода на β-тиоцианатоакрилоилхлорид получают 2-хлор-4*H*-1,3-тиазинон-4, а из этилдитиокарбамата и 2-метокси-1-метилакрилоилхлорида — 5-метил-2-этилтио-4*H*-1,3-тиазинон-4. Сероуглерод конденсируется с цианоацетамидом с образованием ненасыщенного соединения (**153**), моно-*S*-метильное производное которого при конденсации с ароматическими карбоновыми кислотами в эфире полифосфорной кислоты с хорошим выходом превращается в 2-арил-5-карбамоил-6-метилтио-4*H*-1,3-тиазиноны-4 (**154**) (схема 56); в случае алифатических кислот с низкими выходами получаются аналогичные тиазиноксиды-1. Этиловый эфир *N*-цианоацетилдитиокарбаминовой кислоты при взаимодействии с этилортоформиатом превращается в 5-циано-2-этилтио-4*H*-1,3-тиазинон-4 (**155**), который может подвергаться расщеплению кольца

при атаке аминов по положению 6. Образующиеся при этом ациклические соединения при действии гидроксида натрия циклизуются в 2-тиоурацилы (схема 57).



(55)

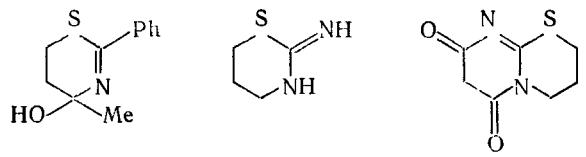
(151) (152)

(56)

(153) (154)

(57)

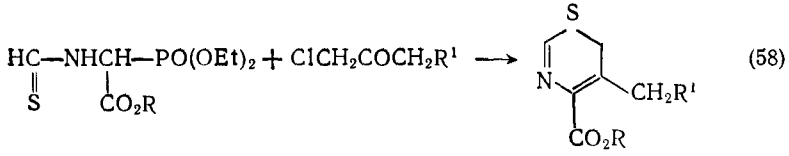
При взаимодействии тиоамидов с триметилендигалогенидами или γ-галогенаминами, нитрилов с γ-меркаптоаминами, либо при обработке γ-ациламинопропанолов пентасульфидом фосфора получаются 5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазины, так называемые пентиазолины. Простейшие соединения этого типа представляют собой масла или низкоплавкие твердые вещества, проявляющие свойства оснований. Соответствующее 2-(2-тиенилэтил)замещенное является мощным антгельминтиком. Нитрилы при взаимодействии с 3-гидрокси-3-метилбутантиолом-1 и серной кислотой в условиях реакции Риттера превращаются в 2-замещенные 5,6-дигидро-4,4-диметил-4*H*-1,3-тиазины. Конденсация винилкетонов с тиоамидами в нейтральной, основной или кислотной среде приводит к 4-гидроксизамещенным; например, из тиобензамида и винилметилкетона получается 5,6-дигидро-4-гидрокси-4-метил-2-фенил-4*H*-1,3-тиазин (**156**). Попытки дегидратации соединения (**156**) оказались безуспешными. При действии изотиоцианатов на γ-гидрокси- или γ-галогенпропиламины или при циклизации γ-аминопропилизотиуронийбромидов (она протекает спонтанно в ацетатном буфере) получаются 2-амино-5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазины. Действие концентрированной хлороводородной кислоты на *N*-*трет*-бутил-*N*′-3-гидроксипропилтиомочевину приводит к 2-амино-5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазину, который участвует в реакциях как имино-таутомер (**157**); продуктами его ацилирования являются *N*,*N*′-диацилзамещенные, из которых при гидролизе легко удаляется эндоциклическая ацильная группа с образованием, например, 2-ацетамидозамещенного. Алкилирование с помощью алкилгалогенидов приводит к 3-алкил-2-иминотетрагидро-1,3-тиазинам, а при действии бифункциональных реагентов получаются бициклические соединения, возникающие в результате реакции по обоим атомам азота; например, с малоновым эфиром образуется 2,3,7,8-тетрагидро-4*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*]-1,3-тиазиндион-6,8 (**158**). 5,6-Дигидро-2-(2,6-диметиланилино)-4*H*-1,3-тиазин (ксилазин, ромпун) применяется как седативное средство в ветеринарии, как анальгетик и спазмолитик. 5,6-Дигидро-2-меркапто-4*H*-1,3-тиазин (или его тионо-таутомер), получаемый из 3-меркантопропиламина и сероуглерода, является фунгицидом.



(156) (157) (158)

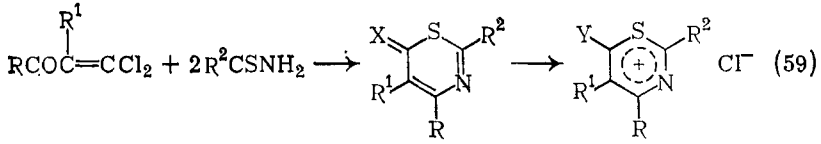
6*H*-1,3-Тиазины получают конденсацией тиоамидов с α,β-ненасыщенными кетонами в присутствии хлорной кислоты; например, при реакции тиобензамида и стирилфенилкетона образуется 2,4,6-трифенил-6*H*-1,3-тиазин в виде перхлората. Эфиры 6*H*-1,3-тиазинкарбоновых-4 кислот (**159**) получены катализируемой основанием конденсацией 1-хлорпропанонов-2 с диэтиловыми эфирами тиоформамидофосфоноуксусных кислот (схема 58) и нашли применение в полном синтезе аналогов цефалоспорина. Однако в большинстве синтезов цефалоспоринов тиазиновый цикл пристраивается к уже готовой β-лактамной структуре [42]. Конденсация тиомочевины с α,β-ненасыщенными кетонами в хлороводородной кислоте приводит к 2-амино-6*H*-1,3-тиазинам (или их иминотаутомерам); например, из окиси мезитила получают 2-амино-4,6,6-триметил-6*H*-1,3-тиазин. Взаимодействием 2-метокси-1-этоксиметилакрилонитрила с тиомочевиной или фенилтиомочевиной получают 2,3-дигидро-5-цианo-6*H*-1,3-тиазинон-2 (реакция идет с потерей аммиака или анилина). Тиоамиды конденсируются с хлорангидридом малоновой кислоты, диоксидом триуглерода или с замещенными малоновыми кислотами и фосфорилхлоридом, превращаясь с высокими выходами в производные 4-гидрокси-6*H*-1,3-тиазинона-6. Эти производные легко замещаются в положении 5

при действии таких электрофильных реагентов, как формальдегид или соли диазония. 4-Амино-2-фенил-6*H*-1,3-тиазинон-6 получается с низким выходом из тиобензамида, цианоуксусной кислоты и фосфорилхлорида. Конденсация тиоамидов с 2,2-дихлорвинилкетонами приводит к 6*H*-1,3-тиазинтионам-6 (**160**; X = S) (схема 59), которые при алкилировании превращаются в соли 6-алкилтиотиазиния (**161**; Y = SR). 6*H*-1,3-Тиазинтионы-6 могут быть переведены в соответствующие 6-оксозамещенные (**160**; X = O), дающие при действии оксалилхлорида 6-хлор-1,3-тиазиниевые соли (**161**; Y = Cl).



(58)

(159)

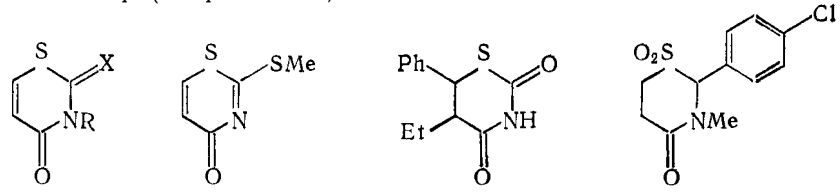


(59)

(160) (161)

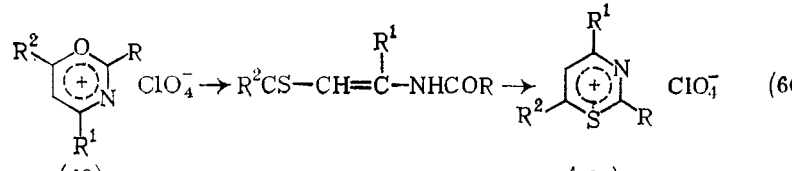
Присоединением дитиокарбаминовых кислот к пропиоловой кислоте получают 2,3-дигидро-2-тиоксо-4*H*-1,3-тиазиноны-4 (**162**; X = S) [43]. Метилирование соединения (**162**; X = S, R = H) приводит к 2-метилтио-4*H*-1,3-тиазинону-4 (**163**), который при кислотном гидролизе превращается в диоксосоединение (**162**; X = O, R = H); последнее при взаимодействии с аммиаком дает урацил. Обработка соединения (**162**; X = S, R = H) пентасульфидом фосфора в ксилоле приводит к соответствующему 1,3-тиазиндитиону-2,4, но в пиридине продуктом реакции является 1,2-дитиолтион-3. Нуклеофилы (щелочи, гидроксиламин, гидразин) расщепляют связь N—C-4 в 5,6-дигидро-4-оксо-2-тиоксосоединении с образованием производных карбоксиэтилдитиокарбаматов. Тиомочевины конденсируются с эфирами или нитрилами ацетиленкарбоновых кислот с образованием 1,3-тиазинов; например, из цианоацетилена и *N*,*N*′-диметилтиомочевины получается 2,3-дигидро-4-имино-3-метил-2-метилимино-4*H*-1,3-тиазин. Однако во многих случаях первоначально образующиеся аддукты не циклизуются, а разлагаются с переносом серы на ацетиленовый фрагмент. Производные тетрагидро-1,3-тиазиндиона-2,4 получены взаимодействием тиоцианата натрия, гиокарбаматов, дитиокарбаматов или тиомочевин с пропиолактоном или галогенпропионовыми кислотами, причем циклизация проводится действием тионилхлорида, уксусного ангидрида и т. д. Тетрагидро-6-фенил-5-этил-1,3-тиазин-

дион-2,4 (**164**), получаемый взаимодействием тиомочевины с *транс*-α-этилкоричной кислотой в серной кислоте или с 2-бром-2-фенил-1-этилпропионовой кислотой, является анальгетиком и седативным средством, известным под названием долитрон. 2-Меркаптопропионовая кислота конденсируется с ароматическими альдегидами и аммиаком или первичными аминами (не ароматическими) с образованием 2-арилтетрагидро-1,3-тиазинонов-4, которые при действии перманганата окисляются до 1,1-диоксидов. Эти соединения являются спазмолитиками и оказывают угнетающее действие на центральную нервную систему. Тетрагидро-3-метил-4-оксо-2-*n*-хлорфенил-1,3-тиазиндиоксид-1,1 (**165**) известен как трачквилизатор (хлормазанон).



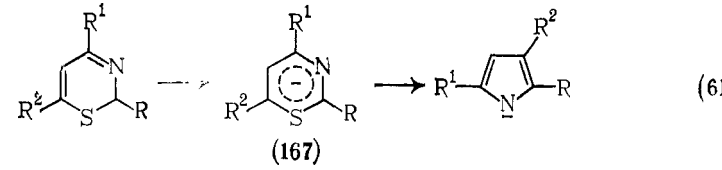
(162) (163) (164) (165)

1,3-Тиазиниевые соли (**166**) получают из соответствующих 1,3-оксазиниевых солей (**42**) присоединением сероводорода и последующей дегидратацией образующихся β-ациламиновинилтиокетонов с помощью хлорной кислоты (схема 60); метод аналогичен превращению пирилиевых солей в тиопирилиевые. Такие соли, например (**166**; R = R¹ = R² = Ph), легко реагируют с кислородными или углеродными нуклеофилами с расщеплением кольца и образованием тиоацильных производных виниламинов. Восстановлением с помощью борогидрида натрия получаются 2*H*-, 4*H*- и 6*H*-1,3-тиазины, которые могут быть превращены в 1,3-тиазиновые анионы (**167**) в результате отрыва протона действием бутиллития (схема 61). Эти анионы представляют собой богатые энергией системы с восемью π-электронами, которые легко выбрасывают атом серы, образуя пиррольные анионы [44].



(60)

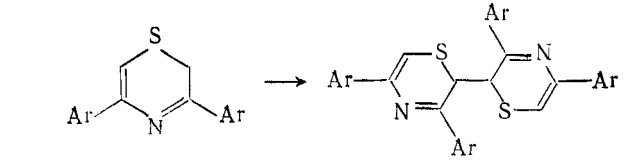
(42) (166)



(61)

(167)

2*H*-1,4-Тиазин (**168**) получают с низким выходом при восстановлении тиодигликольимида (тетрагидро-1,4-тиазиндиона-3,5) порошком алюминия при 450 °С. Он представляет собой маслообразное вещество со свойствами слабого основания и не реагирует с обычными ацилирующими агентами. Арильные производные, например 3,5-дифенил-2*H*-1,4-тиазин (**169**; Ar = Ph) получают действием аммиака на дифенацилсульфиды. Эти соединения при взаимодействии с ароматическими нитросоединениями или хинонами подвергаются окислительному сочетанию с образованием производных 2,2′-битиазинила (**170**) (схема 62). Каталитическое восстановление превращает их в 2-метилтиазолины, вероятно, в результате расщепления связи C-2—S, приводящего к образованию метильной и меркаптогрупп, причем последняя затем присоединяется к иминной двойной связи. Взаимодействие дифенацилсульфонов с аммиаком или мочевиной в уксусной кислоте приводит к 3,5-диарил-4*H*-тиазиндиоксидам-1,1 (**171**) Полученный аналогичным путем 3-метил-5-фенил-4*H*-1,4-тиазиндиоксид-1,1 при пиролизе выбрасывает молекулу диоксида серы, превращаясь в 2-метил-5-фенилпиррол. 4*H*-1,4-Тиазиндиоксид-1,1 получают взаимодействием хлорида аммония с 2,6-диэтокси-1,4-оксатиандиоксидом-4,4. Обработка динитрила тиодигликолевой кислоты бромоводородом, а затем уксусным ангидридом приводит к гидробромиду 3-амино-5-бром-2*H*-1,4-тиазина (**172**).

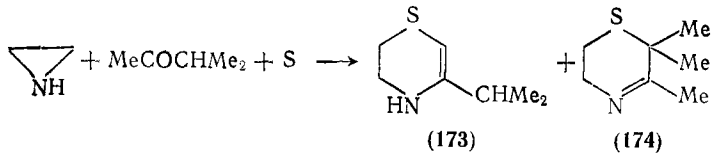


(62)

(169) (170)

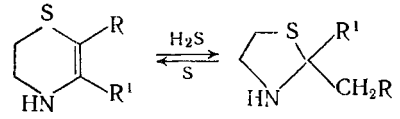
(168) (171) (172)

5,6-Дигидро-4*H*-1,4-тиазины получают взаимодействием азиридина с α-меркаптокетонами либо с альдегидами или кетонами и серой (схема 63). В последнем случае могут быть получены смеси 4*H*- и 2*H*-1,4-тиазинов; например, из 2-метилбутанона-3 получаются 5,6-дигидро-3-изопропил-4*H*-1,4-тиазин (**173**) и 5,6-дигидро-2,2,3-триметил-2*H*-1,4-тиазин (**174**). 5,6-Дигидро-4*H*-1,4-тиазины проявляют основные свойства и могут ацилироваться. Они нестабильны вследствие присущего им енаминного характера, восстанавливаются действием муравьиной кислоты до *N*-формилтетрагидро-1,4-тиазинов, а при действии сероводорода превращаются в тиазолины (**175**), из которых они могут быть регенерированы реакцией с серой (схема 64) [45].



(63)

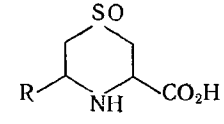
(173) (174)



(64)

(175)

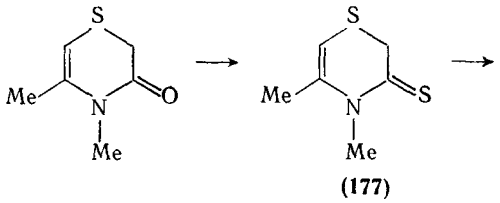
Тетрагидро-1,4-тиазин (1,4-тиазан) больше известен под тривиальным названием тиоморфолин. Он представляет собой жидкость со свойствами сильного основания и вступает в реакции, характерные для вторичных алифатических аминов. Удобнее всего его получать из гидрохлорида ди(2-хлорэтил)амина и сульфида натрия [46], однако использовали и другие методы, например реакцию ди(2-хлорэтил)сульфида с аммиаком или взаимодействие 2-меркаптоэтиламина с 1,2-дибромэтаном. Аналогично получают и замещенные тиоморфолины, в частности *N*-алкил- и *N*-арилзамещенные. Ди(2-хлорэтил)сульфоксид и -сульфон при взаимодействии с аммиаком и первичными аминами превращаются в тиоморфолиноксиды-1 и -диоксиды-1,1. Диоксиды-1,1 получают также присоединением аминов, например метиламина или анилина, к дивинилсульфону; тиоморфолиндиоксид-1,1 получают нагреванием ди(2-гидроксиэтил)сульфона или 1,4-оксатиандиоксида-4,4 с водным раствором аммиака при 150° С. Аминокислота 3-карбокситетрагидро-1,4-тиазиноксид-1 (хондрин) (**176**; R = H) была выделена из некоторых морских водорослей, а ее 5-метилзамещенное (циклоаллиин) (**176**; R = Me) найдено в луке.



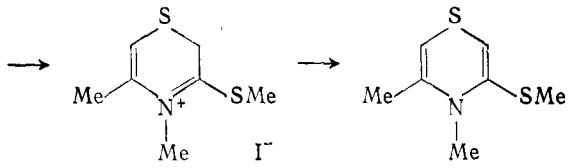
(176)

Амиды тиогликолевой кислоты при взаимодействии с α-галогенкетонами превращаются в 3,4-дигидро-2*H*-1,4-тиазиноны-3, которые при реакции с пентасульфидом фосфора дают 3-тионы, например 3,4-дигидро-4,5-диметил-2*H*-1,4-тиазинтион-3 (**177**). Последнее соединение образует *S*-метиодид, который при действии сильного основания превращается в нестабильный тиазин (**178**) (схема 65)

[47]. Тиоморфолоны-3 представляют собой лактамы и получаются взаимодействием эфиров α-галогенкарбоновых кислот с 2-меркаптоэтиламином или реакцией азиридина с эфирами тиогликолевой кислоты. Окисление пероксидом водорода в уксусной кислоте превращает их в 1-оксиды и 1,1-диоксиды. Последние имеют реакционноспособную метиленовую группу в положении 2 и конденсируются с альдегидами или кетонами. Алкилирование тиоморфолона-3 фторборатом триэтилоксония приводит к 5,6-дигидро-3-этокси-2*H*-1,4-тиазину.

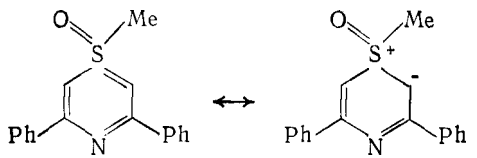


(177)



(178) (65)

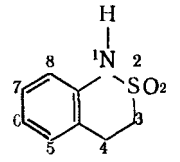
При взаимодействии бензонитрила с диметилсульфоксонийметилидом с небольшим выходом получается тиазин, для которого предложена илидная структура (**179**). Он устойчив к действию перуксусной кислоты, вследствие чего не может иметь структуру изомерного 4-метил-1,4-тиазиноксида-1, которая также не противоречит данным спектроскопических исследований.



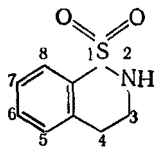
(179)

20.2.3.2. Бензотиазины [38, 39]

Бензольное кольцо может быть конденсировано с 1,2-тиазиновым циклом тремя способами, чему соответствуют 1,2-, 2,1- и 2,3-бензотиазины. Известны представители всех этих трех классов, главным образом, в виде их *S*,*S*-диоксидов. 3,4-Дигидро-1*H*-2,1-бензотиазиндиоксид-2,2 (**180**) и 3,4-дигидро-2*H*-1,2-бензотиазиндиоксид-1,1 (**181**) являются циклическими сульфонамидами и получаются дегидратацией *о*-аминофенилэтансульфокислоты и *о*-сульфофенилэтиламина. Они подвергаются *N*-алкилированию и электрофильному замещению, например нитрованию, в бензольное кольцо. 7-Сульфонамидное производное соединения (**181**) получают при действии аммиака на β-хлорэтилбензолди(сульфонилхлорид)-2,4.



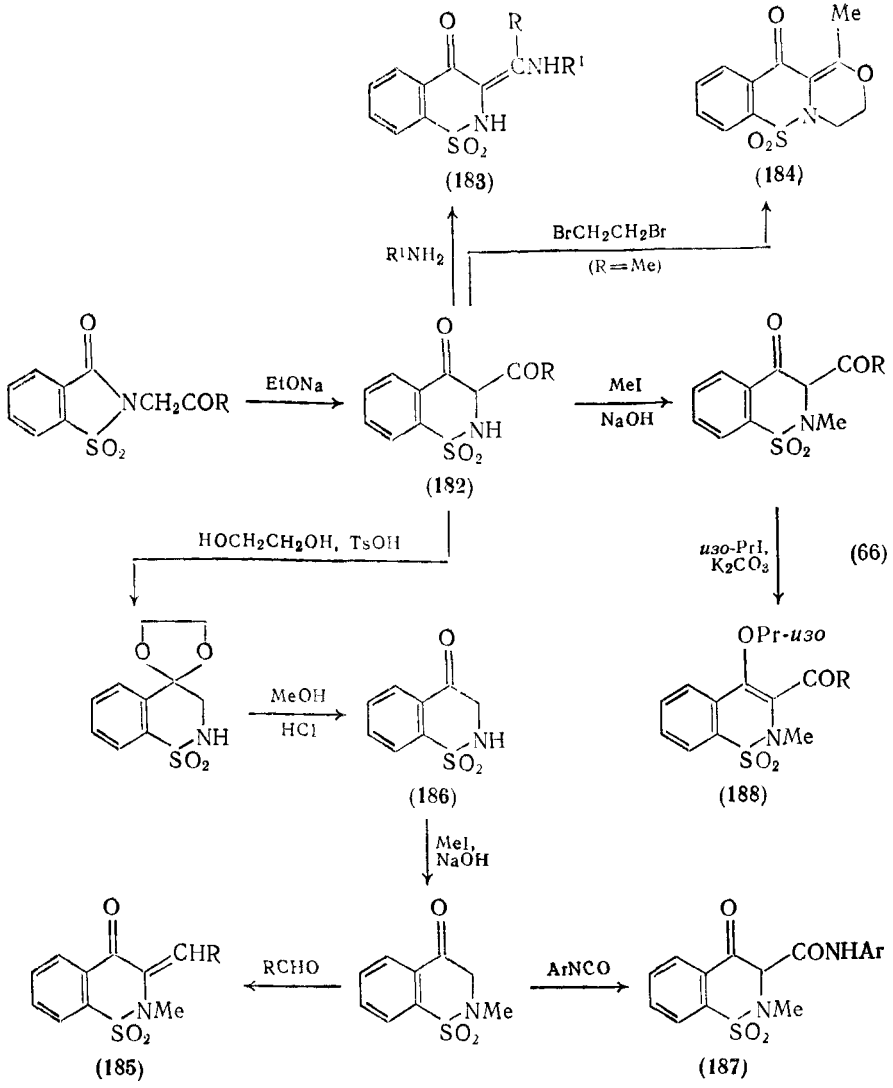
(180)



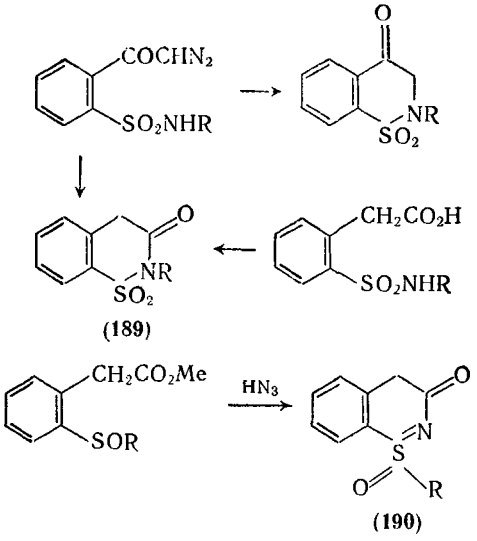
(181)

Производные 3-ацил-3,4-дигидро-4-оксо-2*H*-1,2-бензотиазиндиоксида-1,1 (**182**) получают *N*-алкилированием сахарина с помощью α-бромкетонов и последующей обработкой продукта основанием. Реакции этих соединений представлены на схеме (66). Они легко образуют экзоциклические двойные связи в положении 3: при действии аминов превращаются в енамины (**183**), ацетилзамещенное дает с 1,2-дибромэтаном циклический эфир енола (**184**), а при восстановлении борогидридом натрия получаются 3-алкилиденовые или 3-бензилиденовые производные типа (**185**). Последние получаются также при гидролитическом снятии ацильной группы и взаимодействии образовавшегося 3,4-дигидро-4-оксосоединения типа (**186**) с альдегидом. *N*-Метилзамещенное соединение (**186**) при реакции с арилизоцианатами превращается в ариламиды (**187**). Соединения типа (**187**), в частности 2-тиазолилзамещенное (судоксикам), обладают сильной противовоспалительной активностью. Легче они получаются расширением цикла в *N*-метоксикарбонилметилсахарине, приводящим к 3,4-дигидро-3-метоксикарбонил-4-оксо-2*H*-1,2-бензотиазиндиоксиду-1,1, который далее подвергается *N*-метилированию и затем конденсации с подходящим ароматическим амином. Метилирование соединения (**182**) дает только 2-метилзамещенное, которое, однако, далее может быть превращено в енолацетат и изопропиловый эфир енола (**188**). Вероятно, упомянутые енолизующиеся соединения существуют в виде 4-гидрокситаутомеров, поскольку они дают цветные реакции с трихлоридом железа [48].

Разложение *о*-диазоацетилбензолсульфонамидов в муравьиной кислоте также приводит к 3,4-дигидро-4-оксо-2*H*-1,2-бензотиазиндиоксидам-1,1, однако при термическом разложении в кипящем хлорбензоле наряду с ними образуются их 3-оксоизомеры (**189**) (схема 67); продуктами фотохимического разложения являются только 3-оксосоединения. Последние получают также дегидратацией *о*-сульфамоилфенилуксусных кислот, а 3,4-дигидро-3-имино-2*H*-1,2-бензотиазиндиоксид-1,1 (или его иминотаутомер) получают действием концентрированной серной кислоты на *о*-сульфамоил-



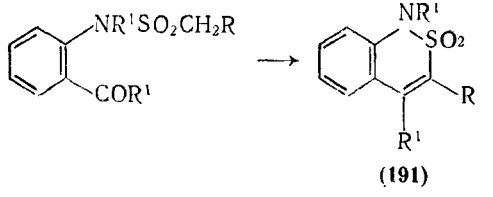
бензилцианид. Алкилирование соединения (**189**; R = H) алкилгалогенидами приводит в основном к *N*-алкилзамещенным, однако описано и *O*-алкилирование с образованием 3-пропокси-4*H*-1,2-бензотиазиндиоксида-1,1. Фенилизоцианат ацилирует соединение (**189**; R = Me), причем образуется анилид соответствующей карбоновой-4 кислоты. Действие азидоводородной кислоты на *о*-сульфинильные производные метилового эфира фенилуксусной кислоты приводит к циклическим сульфилиминам (**190**) (схема 68), а в некоторых случаях к производным бензотиадиазепина.



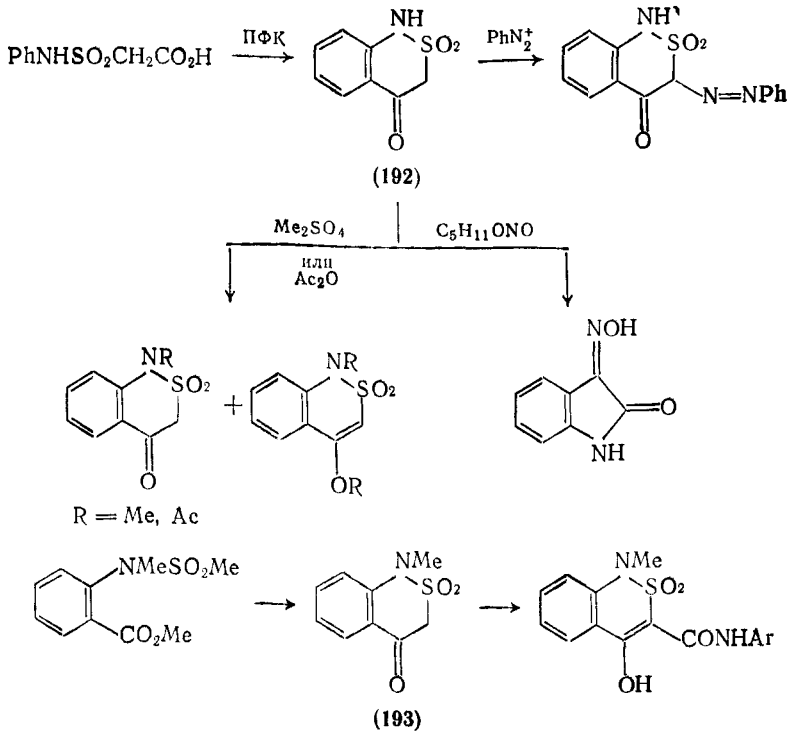
(67)

(68)

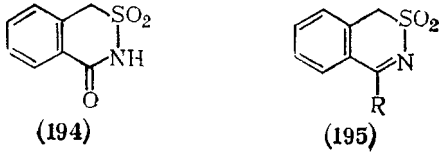
1*H*-2,1-Бензотиазиндиоксиды-2,2 (**191**) получают катализируемой основанием циклизацией *о*-(метилсульфониламинофенил)- или *о*-(бензилсульфониламинофенил)кетонов (схема 69). Фенилсульфамоилуксусная кислота циклизуется в полифосфорной кислоте с образованием 3,4-дигидро-4-оксо-1*H*-2,1-бензотиазиндиоксида-2,2 (**192**), реакции которого представлены на схеме (70) [49]. Он не реагирует с гидроксиламином, бензальдегидом, фосфорилхлоридом, первичными или вторичными аминами, однако очень реакционноспособен в других случаях. При восстановлении по Бамфорду — Стивенсу или действием борогидрида он превращается в 1*H*-2,1-бензотиазиндиоксид-2,2 (сульфостирил), из которого получают *N*-метилзамещенное. 3,4-Бензопроизводное, сультам 2-аминобифенил-2-сульфокислоты является диоксидом как 2,1-, так и 1,2-бензотиазина; его полихлорзамещенные известны как пестициды. Метиловый эфир *N*-метил-*N*-метилсульфонилантраниловой кислоты при действии гидрида натрия с высоким выходом циклизуется, превращаясь в 3,4-дигидро-1-метил-4-оксо-1*H*-2,1-бензотиазиндиоксид-2,2 (**193**), который ацилируется арилизоцианатами с образованием ариламидов 4-гидрокси-3-карбокси-1-метил-1*H*-2,1-бензотиазиндиоксида-2,1 (схема 71), являющихся довольно сильными кислотами.



(69)

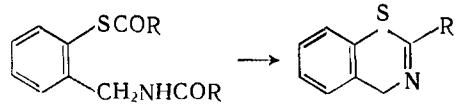


3,4-Дигидро-4-оксо-1*H*-2,3-бензотиазиндиоксиды-2,2 (**194**) получают дегидратацией 2-(сульфамоилметил)бензойной кислоты (*о*-карбоксибензилсульфонамида) с помощью тионилхлорида, хлорированием 2,2′-дикарбамоилдибензилдисульфида или гидролизом его 4-иминопроизводного. Последнее получают действием серной кислоты на *о*-цианофенилметансульфонамид. Алкилирующие агенты обычно превращают соединение (**194**) в *N*-алкилзамещенные (например, *N*-метил- и *N*-этил-), однако известно и *O*-алкилирование (например, с образованием изопропоксипроизводного). Диоксид (**194**) может быть подвергнут нитрованию, причем замещение происходит в бензольном ядре. Реакция с фосфорилхлоридом приводит к 4-хлор-1*H*-2,3-бензотиазиндиоксиду-2,2 (**195**; R = Cl), который при нуклеофильном замещении может быть превращен в 4-алкоксизамещенное (**195**; R = OAlk).



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

Известны 1,3- и 3,1-бензотиазины. 4*H*-1,3-Бензотиазины (**196**) получают действием фосфорилхлорида на *N*,*S*-диацилпроизводные 2-меркаптобензиламина (схема 72). Эта циклическая система довольно устойчива к гидролизу, но 2-алкилзамещенные, в частности (**196**; R = Me), легко окисляются влажным воздухом или пероксидом водорода до 4*H*-1,3-бензотиазиноксидов-1. 2-Арилзамещенные стабильны на воздухе, но окисляются перманганатом до 4-оксосоединений [50]. 4*H*-1,3-Бензотиазины реагируют с нитратом серебра, превращаясь в серебряные соли, которые при метилировании метилиодидом дают 4-метилзамещенные. Бромирование соединения (**196**; R = Ph) бромом приводит к 1,1-дибромзамещенному, гидролиз которого дает 1-оксид. 3,4-Диалкокситиофенолы конденсируются с *N*-гидроксиметилбензамидами; образующиеся при этом *N*-диалкоксифенилтиометилбензамиды перегруппировываются и дегидратируются при действии фосфорилхлорида, превращаясь в 6,7-диалкокси-2-арил-4*H*-1,3-бензотиазины. Некоторые 2-замещенные 4,4-диэтил-4*H*-1,3-бензотиазины получены с помощью реакции Риттера из 3-*о*-меркаптофенилпентанола-3 и нитрилов.

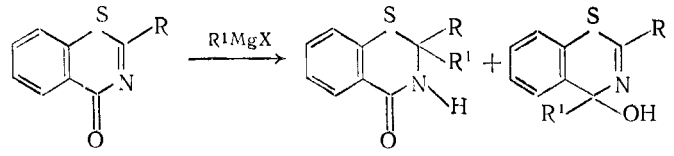


(72)

(**196**)

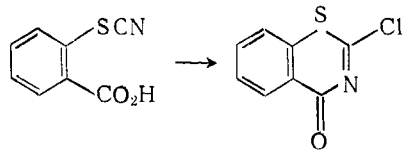
4*H*-1,3-Бензотиазиноны-4 получают ацилированием *о*-меркаптобензамида и последующей циклизацией с помощью хлороводорода или из *о*-меркаптобензойной кислоты и нитрилов при действии хлороводородной кислоты. Примерами таких соединений могут служить 2-фенил-4*H*-1,3-бензотиазинон-4 и 4-оксо-4*H*-1,3-бензотиазинкарбоновая-2 кислота. Сообщалось, что последнее соединение легко декарбоксилируется с образованием 4*H*-1,3-бензотиазинона-4 (т. пл. 138 °C), однако по другим данным это незамещенное соединение представляет собой нестабильный интермедиат, который может быть зафиксирован в виде аддукта с диеном и образуется при термическом разложении 2,3-дигидро-2-этокси-4*H*-1,3-бензотиазинона-4 — продукта взаимодействия *о*-меркаптобензамида и этилортоформиата. 2-Арил-4*H*-1,3-бензотиазиноны-4 (**197**; R = Ar) взаимодействуют с реагентами Гриньяра по положениям 2 и 4, давая 2,2-дизамещенные 2,3-дигидро-4*H*-1,3-бензотиазиноны-4 и 4-замещенные 2-арил-4-гидрокси-4*H*-1,3-бензотиазины (схема 73). Конденсация фенилцианата с метиловым эфиром *о*-меркаптобензойной кислоты приводит к 2-феноксизамещенному (**197**; R = OPh). 2-Хлор-4*H*-1,3-бензотиазинон-4 получают действием пентахлорида фосфора на *о*-тиоцианатобензойную кислоту, подобным образом синтезируют и селеновый аналог. Атом хлора может быть замещен при действии таких нуклеофилов, как амины и карбанионы, причем если возможна таутомеризация продуктов, то получаются производные 2,3-дигидро-4*H*-1,3-бензотиазинона-4, например соедине-

ние (198) при реакции с аммиаком и соединение (199) при реакции с малоновым эфиром (схема 74). Взаимодействие дицианa с *о*-меркаптобензойной кислотой приводит к 2,2′-би(4-оксо-4*H*-1,3-бензотиазинилу) (200), однако с о-меркаптобензгидразидом он дает 3-амино-2,3-дигидро-2-имино-4*H*-1,3-бензотиазинон-4 (201), причем выделяется циановодород.

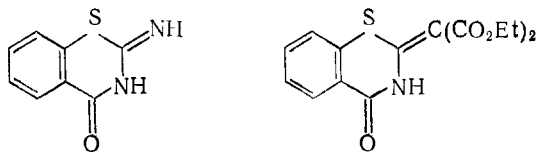


(73)

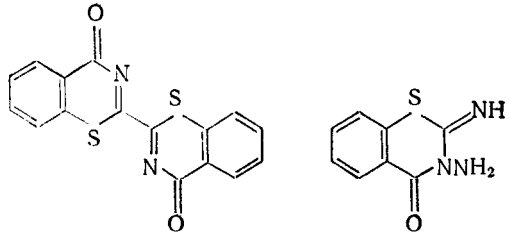
(197)



(74)

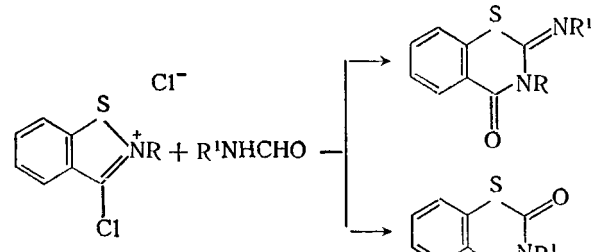


(198) (199)



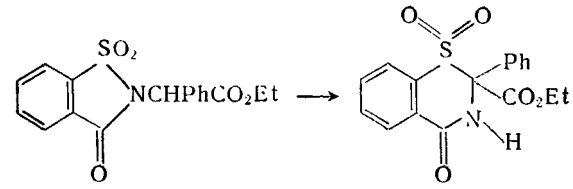
(200) (201)

Дигидро-1,3-бензотиазиндион-2,4 получают из *о*-меркаптобензойной кислоты при действии этилхлорформиата и аммиака или при нагревании с мочевиной. Сходные реакции с тиомочевиной, цианамидом, цианогуанидином или тиоцианатом калия приводят к разнообразным родственным тиоксо- и иминопроизводным. Дигидро-2-имино-1,3-бензотиазинон-4 растворяется в растворе гидроксида натрия; при этом происходит его обратимое расщепление с образованием дианиона о-меркаптобензоилцианамида, а реакция с анилином приводит к дигидро-2 фенилимино-1,3-бензотиазинону-4 Дигидро-2-тиоксо-1,3-бензотиазинон-4 ацилирует анилин, причем образуется *о*-меркаптобензанилид, а с пентасульфидом фосфора он превращается в 2,4-дитиоксопроизводное. Эти и родственные соединения могут быть получены расширением цикла производных бензизотиазола. Нагревание бензо-1,2-изотиазолона-3 в водно-спиртовом растворе цианида калия приводит к дигидро-2-имино-1,3-бензотиазинону-4. 3-Хлорбензизотиазолийхлориды (202) конденсируются с формамидами в пиридине при 35 °С или в *о*-дихлорбензоле при 100 °С, давая 2-имино-4-оксо- и (или) 4-имино-2-оксодигидро-1,3-бензотиазины (схемы 75); направление реакции зависит от условий и заместителя в молекуле формамида [51]. *N*-(1-Фенил-1-этоксикарбонилметил)сахарин (203) подвергается катализируемому основанием расширению цикла с образованием 2,3-дигидро-4-оксо-2-фенил-2-этоксикарбонил-4*H*-1,3 - бензотиазиндиоксида - 1,1 (схема 76), который нестабилен к действию щелочи. Реакции расширения цикла в молекуле сахарина обычно приводят к производным 1,2-бензотиазина; предполагают, что при этом до расщепления бензизотиазольного цикла образуется карбанион, который атакует электрофильную группу SO_2. Структура указанного выше продукта была установлена с помощью *N*-метилирования, гидролиза и декарбоксилирования, в результате чего был получен 2,3-дигидро-3-метил-4-оксо-2-фенил-4*H*-1,3-бензотиазиндиоксид-1,1, идентичный образцу, синтезированному конденсацией бензальдегида с *N*-метил-*о*-меркаптобензамидом и окислением полученного дигидро-3-метил-2-фенил-1,3-бензотиазинона-4.



(75)

(202)



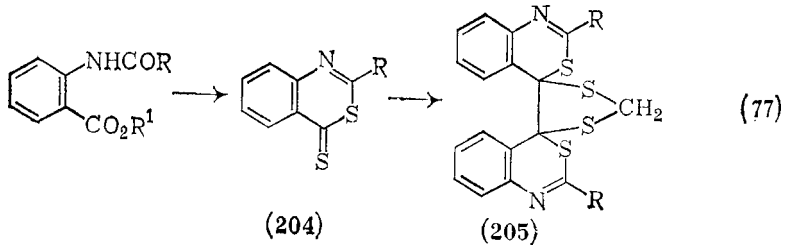
(76)

(203)

4*H*-3,1-Бензотиазин и его гомологи получают конденсацией тиоамидов с *о*-аминобензилхлоридом или действием пентасульфида

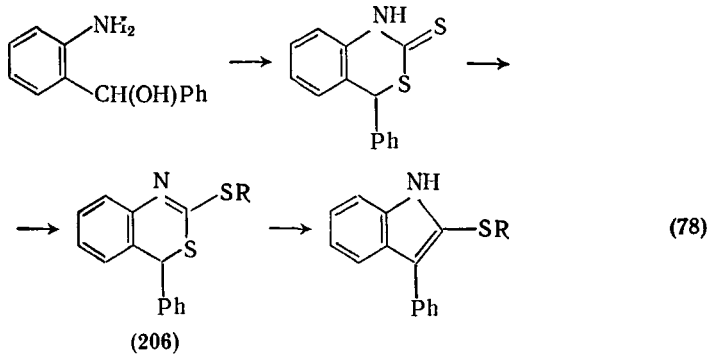
фосфора на *о*-ациламинобензилгалогениды или *о*-ациламинобензиловые эфиры карбоновых кислот. Они являются сильными основаниями, устойчивы, однако могут расщепляться при действии сильных кислот. 2-Метилзамещенное служит промежуточным продуктом при получении цианиновых красителей.

Действие пентасульфида фосфора на эфиры *N*-ацилантраниловых кислот приводит с довольно низким выходом к 4*H*-3,1-бензотиазинтионам-4 (**204**). Они являются тиоаналогами ацилантранилов и при взаимодействии с первичными аминами превращаются в тиазолинтионы. С вторичными аминами в бензоле получаются *о*-тиоациламинотиобензамиды, а в спиртовом растворе — эфиры тиоацилантраниловых кислот. Реакция с диазометаном приводит к смеси стереоизомерных спиросоединений (**205**) (схема 77). Взаимодействие *о*-аминобензилового спирта с сероуглеродом дает дигидро-3,1-бензотиазинтион-2, последующая реакция которого с ароматическими аминами может привести к замещению любого из атомов серы с образованием 3-арилтетрагидрохиназолинтиона-2 и 2-арилиминодигидро-3,1-бензотиазина. Получаемое аналогично из *о*-аминобензгидрола 4-фенилзамещенное дает при алкилировании 2-алкилтио-4-фенил-4*H*-3,1-бензотиазины (**206**), действие на которые амида натрия приводит к экструзии серы и образованию 2-алкилтио-3-фенилиндолов (схема 78).



(77)

(204) (205)



(78)

(206)

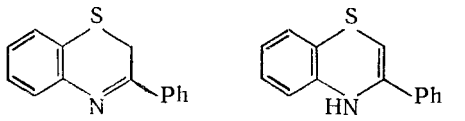
При конденсации *о*-аминобензгидрола с тиомочевиной в концентрированной бромоводородной кислоте получается 2-амино-4-фенил-4*H*-3,1-бензотиазин или его иминотаутомер. 1-Алкил- и 1-арил-

дигидро-3,1-бензотиазинтионы-4 получают тионированием соответствующих 3,1-бензоксазинонов-4 пентасульфидом фосфора. Они представляют собой низкоплавкие твердые вещества, 1-метилзамещенное нестабильно и окисляется на воздухе. Окисление с помощью перманганата превращает эти соединения в 1-замещенные дигидро-3,1-бензотиазиноны-4.

Взаимодействие тиофосгена с антраниловой кислотой приводит к 2-тиоксо-3,1-бензоксазинону-4, который при нагревании перегруппировывается с образованием дигидро-3,1-бензотиазиндиона-2,4. При реакции сероуглерода с тиоантраниламидами с низкими выходами образуются дигидро-3,1-бензотиазиндитионы-2,4.

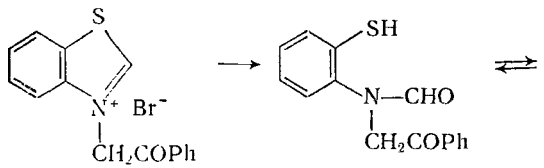
При взаимодействии 2-аминотиофенола с фенацилбромидом получается труднорастворимый гидробромид бензо-1,4-тиазина. Основание (т. пл. 48 °С), выделяющееся при действии гидроксида натрия на этот гидробромид, содержит 60—80 % 3-фенил-2*H*-1,4-бензотиазина (**207**) и 40—20 % 3-фенил-4*H*-1,4-бензотиазина (**208**) [52]. Основание нестабильно на воздухе и окисляется с образованием 2,2′-димера. При ацетилировании в щелочном растворе оно расщепляется, причем образуется 2,2′-диацетамидодифенилдисульфид. Восстановление соединения (**207**) алюмогидридом лития приводит к 3-фенилдигидробензо-1,4-тиазину, а при каталитическом восстановлении происходит расщепление по связи С-2—S и образуется 2-метил-2-фенилбензотиазол. Из 2-метиламинотиофенола и α-галогенкетонов получают 4-метил-4*H*-1,4-бензотиазины, например 4-метил-3-фенил- и 2,3,4-триметил-4*H*-1,4-бензотиазины. Последнее соединение при действии хлорной кислоты протонируется с образованием перхлората 2,3,4-триметил-4*H*-1,4-бензотиазиния, который применяют как промежуточный продукт в синтезе цианиновых красителей. В отличие от галогенкетонов, кетоны, имеющие метиленовую группу рядом с карбонильной группой, в том числе циклические и стероидные кетоны, могут при нагревании с 2,2′-диаминодифенилдисульфидом превращаться в 2,3-дизамещенные 2*H*-1,4-бензотиазины. Взаимодействие 2-аминотиофенола с нитрометилкетонами ($RCOCH_2NO_2$) приводит к 2-оксимино-2*H*-1,4-бензотиазинам. 1,4-Бензотиазины могут быть получены также из бензотиазолиевых солей в результате расщепления цикла и последующей циклизации с образованием шестичленного кольца (схема 79) [53]. Под действием разбавленной щелочи происходит расщепление фенацилбензотиазолийбромида с образованием 2-(*N*-формил-*N*-фенацил)аминотиофенола, который существует в равновесии с его полутиоацеталем — 2,3-дигидро-2-гидрокси-2-фенил-4-формил- 4*H*-1,4-бензотиазином (**209**). Последний под действием хлорной кислоты дегидратируется, превращаясь в 2-фенил-4-формил-4*H*-1,4-бензотиазин. Реакция бензотиазолиевых солей с фенацилбромидом и гидроксидом натрия приводит к 2-фенацилтиоформанилидам, которые при действии метанольного раствора гидроксида натрия циклизуются в 4-замещенные 2-бензоил-4*H*-1,4-бензотиазины (**210**) (схема 80). Из 2-амино- или 2-метиламинотиофенола и алкиловых

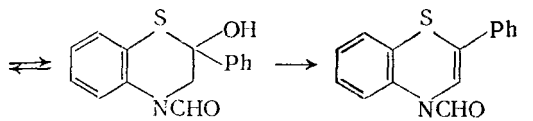
эфиров 1-хлор-2-оксопропионовой кислоты получают алкиловые эфиры 4*H*-1,4-бензотиазинкарбоновых-2 кислот, которые с диметилсульфатом дают соли 1-метил-1,4-бензотиазиния (**211**).



(207)

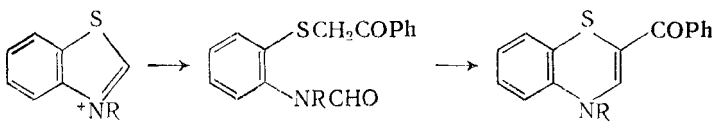
(208)





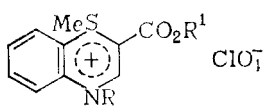
(209)

(79)

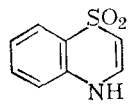


(210)

(80)



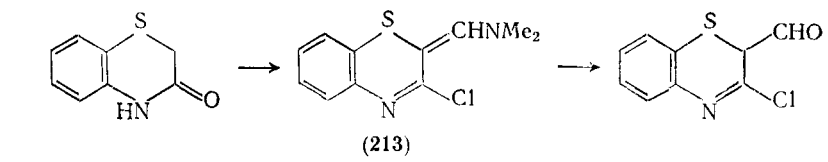
(211)



(212)

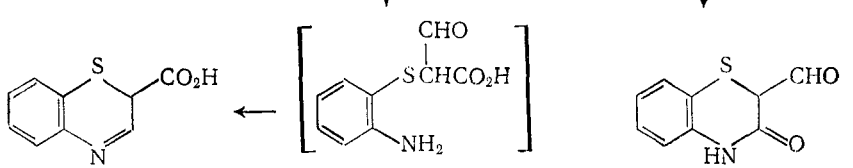
Озонолиз аллил-о-нитрофенилсульфона с последующим восстановлением нитрогруппы приводит к 4*H*-1,4-бензотиазиндиоксиду-1,1 (**212**). Его производные, например 3-фенилзамещенное, получают взаимодействием о-нитрофенилсульфината натрия с α-бромкетонами и каталитическим восстановлением образующихся сульфонов. Восстановление может быть остановлено на стадии гидроксиламина с образованием, например, 4-гидрокси-3-фенил-4*H*-1,4-бензотиазиндиоксида-1,1. Это соединение дает *O*-бензоат — 4-бензилокси-3-фенил-4*H*-1,4-бензотиазиндиоксид-1,1, который при нагревании с гидрохлоридом пиридина в пиридине изомеризуется в 2-бензоилокси-3-фенил-4*H*-1,4-бензотиазиндиоксид-1,1 [54]. 4*H*-1,4-Бензотиазиндиоксиды-1,1 очень устойчивы к действию холодных минеральных кислот, а при действии электрофилов претерпевают замещение в положение 2 (бромирование, нитрование, реакции Вильсмайера и Манниха).

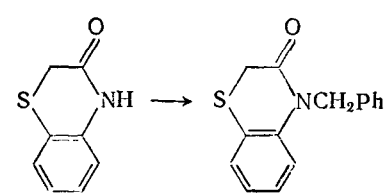
2,3-Дигидро-4*H*-1,4-бензотиазиноны-3 получают конденсацией α-галогенуксусных кислот с 2-аминотиофенолом, взаимодействием 2-нитрохлорбензолов с тиогликолевой кислотой с последующими восстановлением и циклизацией или элиминированием алкилгалогенидов от 2-(галогенацетамидо)фенилсульфидов. При действии алкилгалогенидов и амида натрия они *N*-алкилируются; 2-арил-4-диалкиламиноалкил-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензотиазиноны-3 предложены как лекарственные средства и инсектициды. Методом ЯМР показано, что дигидро-1,4-бензотиазиноны-3 и их 1,1-диоксиды не содержат енольных таутомеров. Из незамещенного 3-оксосоединения с помощью реакции Вильсмайера получен 2-диметиламинометилен-3-хлор-2*H*-1,4-бензотиазин (**213**), который в различных условиях гидролиза превращается в 2-формил-3-хлор-2*H*-1,4-бензотиазин, 2,3-дигидро-2-формил-4*H*-1,4-бензотиазинон-3 или 2*H*-1,4-бензотиазинкарбоновую-2 кислоту (схема 81). 2,3-Дигидро-4-гидрокси-4*H*-1,4-бензотиазиноны-3 и их 1,1-диоксиды, представляющие собой циклические гидроксамовые кислоты, получают восстановлением алкиловых эфиров *о*-нитрофенилтиоуксусной или о-нитрофенилсульфонилуксусной кислот борогидридом натрия или каталитически над палладием на угле. 3-Оксодигидро-1,4-бензотиазиндиоксиды-1,1 не удается получить окислением дигидро-1,4-бензотиазинонов-3, однако их получают восстановлением 2-нитрофенилсульфонилуксусных кислот. 3-Тиоксодигидро-1,4-бензотиазиндиоксид-1,1 получают действием пентасульфида фосфора на 3-оксосоединение. Из-за наличия нескольких нуклеофильных центров в этих соединениях действие алкилирующих агентов приводит к разнообразным продуктам (схемы 82—84) [55].



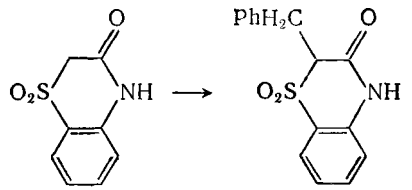
(213)

(81)

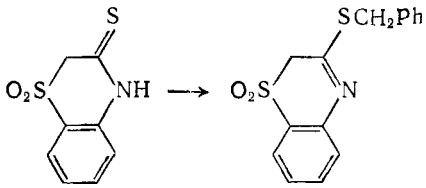




(82)



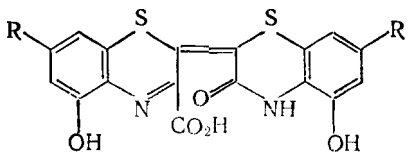
(83)



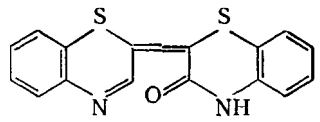
(84)

Дигидро-1,4-бензотиазин (фенотиоморфолин) — низкоплавкий вторичный амин получают действием 1,2-дибромэтана или этиленоксида на 2-аминотиофенол. Он очень легко подвергается расщеплению по связи C-3—N, например при действии азотистой кислоты или ацилировании в щелочном растворе. Его 2-замещенные, например 2-фенилдигидро-1,4-бензотиазин, получают восстановлением соответствующих дигидро-1,4-бензотиазинонов-3 алюмогидридом лития. 5-Гидрокси-7-метилдигидро-1,4-бензотиазин получают присоединением 2-меркаптоэтиламина к *о*-хинону, образующемуся при окислении 4-метилпирокатехина трикалийгексацианоферратом.

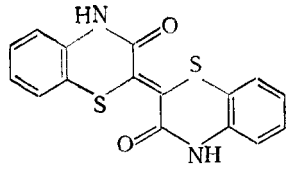
Трихосидерины, красные и желтые пигменты волос и перьев представляют собой $\Delta^{2,2'}$-бис(2*H*-1,4-бензотиазины). Полагают, что эти соединения, например трихосидерин C (**214**) возникают при окислительном сочетании 3,4-дигидроксифенилаланина и цистеина. Образование производного 1,4-бензотиазина при окислении 4-метилпирокатехина и цистеина, а также его окисление в 2,2′-димер было доказано. Родоначальная циклическая система трихосидеринов (**215**) синтезирована из 2-аминотиофенола и мукохлорной кислоты (5-гидрокси-2,5-дигидро-2,3-дихлорфуранона-2), а родственные индигоидным красителям *цис-* и более стабильный *транс*-изомер (**216**) получены из 2-аминотиофенола и дихлормалеинового ангидрида [56]. Индигоидное соединение получено также конденсацией 4-метил-4*H*-1,4-бензотиазина с α-изатинхлоридом. 3-Амино-2-имино-2*H*-1,4-бензотиазин (**217**) получен из 2-аминотиофенола и диимидощавелевой (этандиимидовой) кислоты.



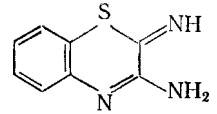
(**214**) R = $CH_2CH(NH_2)CO_2H$



(**215**)



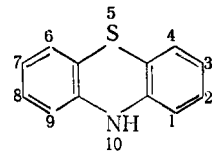
(**216**)



(**217**)

20.2.3.3. Фенотиазины (дибензо-1,4-тиазины) [57, 58]

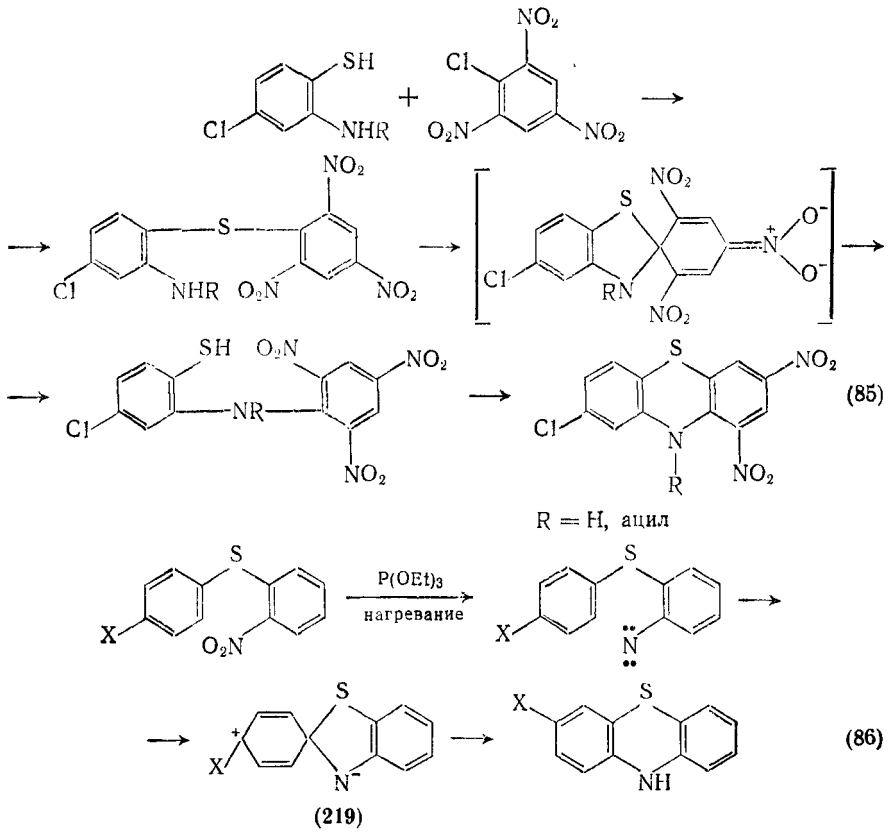
Фенотиазины нумеруются подобно феноксазинам, для них комиссией IUPAC по номенклатуре рекомендовано использование системы, принятой в Ring Index. В литературе на немецком и французском языках часто еще продолжают использовать другие системы нумерации, что приводит к ошибкам при реферировании статей и составлении указателей. Химия фенотиазина началась с открытия в 1876 г. красителей фиолетового Лаута и метиленового голубого. Начиная с метиленового голубого применение соединений этого ряда связано с медицинской химией. Исследования химических и физико-химических свойств фенотиазинов обусловлены практическим применением фенотиазина как антигельминтика, инсектицида, антиоксиданта для смазочных масел, а также широким использованием в медицине 10-замещенных фенотиазинов [59].



(**218**)

Фенотиазин (**218**) получают нагреванием дифениламина с серой, предпочтительно в присутствии иода или хлорида алюминия как катализаторов. В качестве осерняющих агентов могут быть использованы также дихлорид дисеры, дихлорид серы или тионилхлорид, но в этих случаях реакция осложняется хлорированием. Рассматриваемый метод является достаточно общим, но некоторые дифениламины, особенно 2-замещенные, не осерняются. Из 3-замещенных дифениламинов получаются как 2-, так и 4-замещенные фенотиазины, причем 2-изомеры обычно отличаются более высокими температурами плавления. 2-Аминодифенилсульфиды, имеющие лабильные 2′-заместители (галоген или нитрогруппа), циклизуются с образованием фенотиазинов в щелочной среде. В случае *о*-нитросоединений и некоторых 2,4-дигалогензамещенных циклизации предшествует перегруппировка Смайлса [60] (схема 85), однако другие *о*-галогензамещенные подвергаются нормальной конденсации ульмановского типа. Действием амида калия в жидком аммиаке на 2-амино-2′-бромдифенилсульфид получается фенотиазин

(выход 35%), возможно через образование интермедиата типа дегидробензола. Фенотиазины получают пиролизом *о*-азидодифенилсульфидов или, лучше, нагреванием *о*-нитродифенилсульфидов с триэтилфосфитом; эти реакции включают образование нитренов и перегруппировку спиродиеновых интермедиатов типа **(219)** (схема 86) [61]. Попытки циклизации 2,2′-диаминодифенилсульфидов или -сульфонов с отщеплением аммиака редко приводят к успеху. Описаны некоторые циклизации дифениламиносульфиновых-2 и -сульфоновых-2 кислот с образованием фенотиазиноксидов-5 и -диоксидов-5,5.

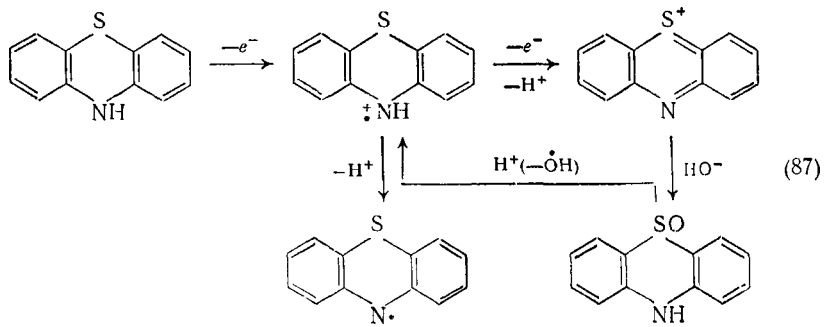


(219)

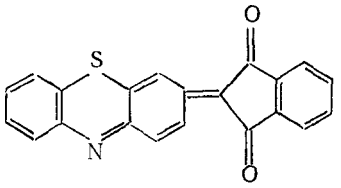
Фенотиазин может быть обнаружен с помощью цветных реакций с окислителями: он дает зеленую окраску с трихлоридом железа и красную с подкисленным пероксидом водорода. Будучи вторичным амином, фенотиазин легко алкилируется или ацилируется, превращаясь, например, в 10-метилфенотиазин или 10-ацетилфенотиазин, а с иодбензолом в условиях реакции Ульмана дает 10-фенилфенотиазин. Дипольные моменты фенотиазина и его 10-метил- и 10-фенилзамещенных показывают, что в растворе эти молекулы

имеют диэдрический угол около 150°, причем заместитель в положении 10 расположен экваториально по отношению к гетероциклу. Фенотиазин является хорошим донором электронов и образует комплексы с переносом заряда с рядом акцепторов. Для фенотиазинов характерно образование стабильных семихинонов или катион-радикалов.

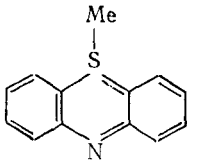
Окисление фенотиазина пероксидом водорода или перманганатом калия приводит к фенотиазиноксиду-5 или диоксиду-5,5, другие окислители вызывают *С*-окисление по положениям 3 и 7. Фенотиазиноксиды-5 являются реакционноспособными соединениями и могут быть легко восстановлены до фенотиазинов; 5,5-диоксиды значительно стабильнее и их восстановление может быть осуществлено только полярографически. Окисление может протекать в виде последовательных одноэлектронных стадий электрохимически или при действии таких химических агентов, как серная кислота (ср. феноксазин), железо(III) или церий(IV). На первой ступени окисления возникает оранжево-желтый катион-радикал, который при депротонировании может превратиться в фенотиазинильный радикал; последний довольно быстро распадается. Второй ступени окисления соответствует феназатониевый катион, который в растворах безводных кислот протонируется с образованием зеленого дикатиона. Потеря гидроксильного радикала протонированным фенотиазиноксидом-5 также приводит к генерированию упомянутого катион-радикала (схема 87). Феназатониевый ион можно изобразить в мезомерной форме, имеющей положительный заряд в положении 3, по которому может направляться нуклеофильная атака. Гидратация и перегруппировка приводят к 3-гидроксифенотиазину, атака аминов — к 3-аминозамещенным, а хлорид-иона — к 3-хлорфенотиазину. При окислении фенотиазина хлоридом железа(III) в присутствии *п*-толуолсульфината натрия, нитрита натрия или тиомочевины получают 3-*п*-толуолсульфонил-, 3-нитро- и (после гидролиза изотиурониевой соли) 3-меркаптопроизводные. Взаимодействие с соединениями, имеющими реакционноспособные метиленовые группы, например с индандионом-1,3 или димедоном, приводит к красящим веществам с хиноидной структурой, например **(220)** [62]. Действием метилмагнийхлорида на перхлорат феназа-



тиония получают 5-метил-5*H*-фенотиазин (**221**). Его радикал, образующийся при одноэлектронном окислении иодом или уксусным ангидридом в ДМСО, димеризуется, причем получается 3,10′-бифенотиазинил, способный при дальнейшем окислении превращаться в довольно стабильные свободные радикалы.

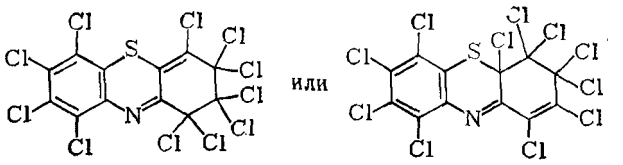


(**220**)

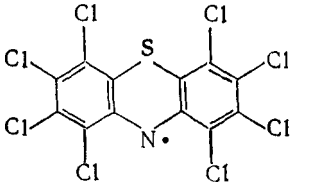


(**221**)

Реакции электрофильного замещения фенотиазинов часто осложнены окислением. Например, нитрование азотной кислотой приводит к 3-нитро- и 3,7-динитрофенотиазиноксидам-5, однако нитрование азотистой кислотой дает 3,7-динитрофенотиазин. При действии брома получается нестабильный феназатионийпербромид, который при выдерживании или нагревании в уксусной кислоте превращается в продукты бромирования в кольцо (3,7-, 1,3,7- и 1,3,7,9-). Бромирование в нитробензоле приводит к 1,2,3,7,8,9-гексабромфенотиазину. Хлорирование в уксусной кислоте дает 3,7-дихлор- и 1,3,7,9-тетрахлорфенотиазин, но в нитробензоле образуются продукты глубокого хлорирования, вплоть до введения 11 атомов хлора с потерей одним из колец ароматичности. Образующийся при этом продукт (**222**) при нагревании (180 °C) теряет три атома хлора, превращаясь в очень стабильный свободный радикал (**223**) (30 %) и 10,10′-би(октахлорфенотиазинил) (70 %). Тионилхлорид хлорирует фенотиазины и способен превращать фенотиазинкарбоновые кислоты в хлорангидриды хлорфенотиазинкарбоновых кислот. Ацилирование по Фриделю — Крафтсу 10-алкилфенотиазинов приводит к 3-ацил- или 3,7-диацилзамещенным, но в случае 10-ацилфенотиазинов из-за пониженной электронодонорной способности атома азота ориентация обусловлена влиянием атома серы, который направляет замещение в положения 2 и 8. В случае незамещенного фенотиазина реакция осложняется *N*-ацилированием, и наряду с 2,10-диацилзамещенными выделены продукты неустановленного строения. Формилирование 10-алкилфенотиазинов по Вильсмайеру — Хааку дает 3-формилзамещенные, а 10-ацилфенотиазины дезацилируются и превращаются в 10-формилзамещенные. Фенотиазин сульфируется хлорсульфоновой кислотой. Он алкилируется алкенами в присутствии трифторида бора в положения 3 и 7. Металлирование фенотиазина бутиллитием приводит к 1,10-дилитийзамещенному, карбонизация которого дает фенотиазинкарбоновую-1 кислоту. 10-Алкилфенотиазины при обработке бутиллитием дают 4-литийзамещенные, но при карбонизации образуются как 1-, так и 4-карбоновые кислоты.

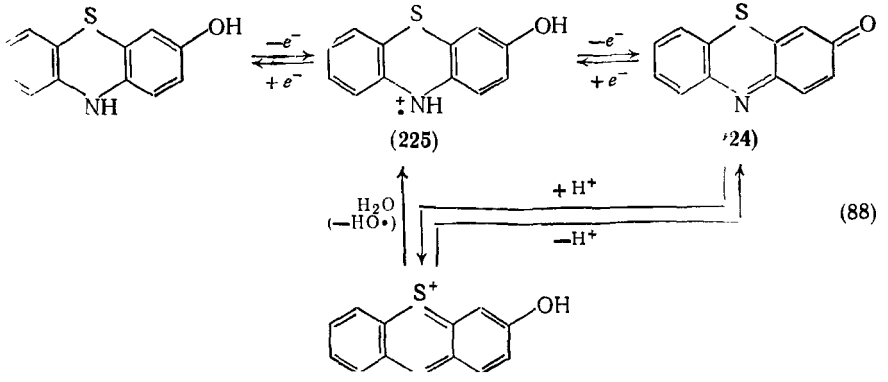


(**222**)



(**223**)

3-Гидроксифенотиазин, получаемый осернением 4-гидроксидифениламина, легко окисляется с образованием красного 3*H*-фенотиазинона-3 (фенотиазона) (**224**) и регенерируется из продукта окисления при действии восстановителей, например цинка в уксусной кислоте. Одноэлектронное окисление гидроксизамещенного и восстановление фенотиазона приводят к стабильному фиолетовому семихинону (**225**). Последний образуется также из фенотиазона в растворе сильной кислоты, что объясняется нестабильностью *O*-протонированного фенотиазониевого (феназатиониевого) иона, который разлагается с выбросом гидроксильного радикала (схема 88). Эти соединения находятся приблизительно в таких же отношениях, как фенотиазин, его катион-радикал, феназатиониевые ионы и 5-оксид. Фенотиазоны, в частности, имеющие более положительные окислительно-восстановительные потенциалы (например, нитро- и 1-галогенфенотиазоны), присоединяют хлороводородную или бромоводородную кислоту к хиноиминному циклу, превращаясь в 2- и 4-галоген-3-гидроксифенотиазины. Окисление фенотиазона или продолжительное окисление фенотиазина приводит

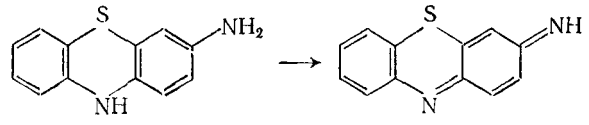


(**225**) (**224**)

(88)

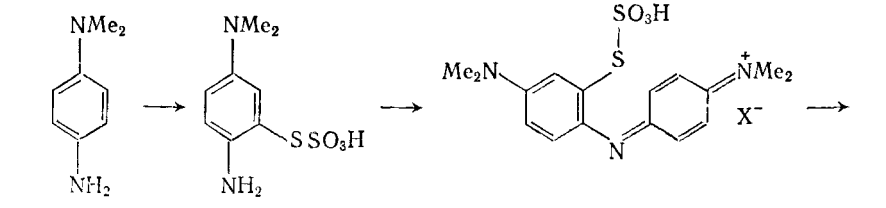
к красно-коричневому 7-гидрокси-3-фенотиазону (тионолу), который при восстановлении дает бесцветный 3,7-дигидроксифенотиазин. При низком значении pH из тионола получен семихинон.

3-Аминофенотиазин, получаемый осернением 4-аминодифениламина или восстановлением 3-нитрофенотиазиноксида-5, окисляется (схема 89) хлоридом железа(III) с образованием 3-фенотиазима (**226**), вещества красного цвета превращающегося при щелочном гидролизе в фенотиазон. Аналогично, 3,7-диаминофенотиазин окисляют до 7-аминофенотиазима (тионина), гидрохлорид которого известен как краситель фиолетовый Лаута. Этот краситель был получен первоначально при окислении *n*-фенилендиамина хлоридом железа(III) в присутствии сероводорода. Аналогичным путем из 4-аминодиметиланилина получен краситель метиленовый голубой. Позднее метиленовый голубой (основной голубой 9, C.I. 52015) получали присоединением тиосульфат-иона к хиноидной системе, образующейся при окислении 4-аминодиметиланилина, с последующим совместным окислением образующегося продукта с диметиланилином, в результате чего получается индаминтиосульфокислота; и, наконец, циклизацией последней в кислотном растворе, приводящей к лейкоформе метиленового голубого (**227**). Лейкосоединение может быть выделено на этой стадии, но обычно окисление продолжают до получения красителя (**228**), который выделяют в виде двойной соли с хлоридом цинка (краситель метиленовый голубой Ц) (схема 90). Метиленовый голубой получен также нагреванием 3,7-дибромфеназатионийбромида с диметиланилином.



(89)

(226)

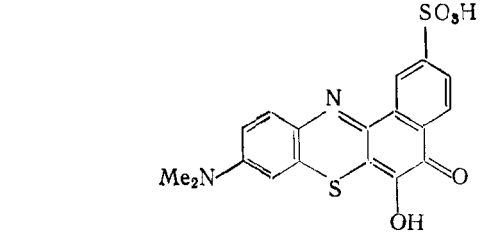


(90)

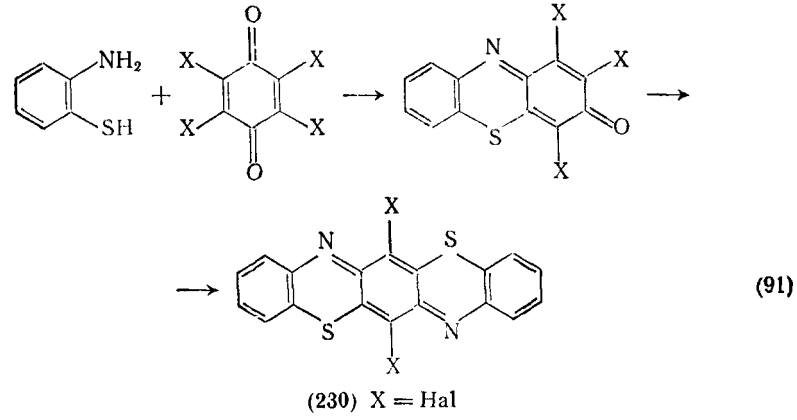
(227) (228)

Родственный краситель бриллиантовый ализариновый голубой 3R (**229**) получают конденсацией 4-аминодиметиланилин-3-тиосульфокислоты с 1,2-нафтохинон-6-сульфокислотой [27, 28]. Некоторые из сернистых пигментов и красителей, получаемых нагреванием

дифениламинов, индофенолов или других промежуточных продуктов с полисульфидом натрия, как предполагается, являются сложными производными фенотиазина. Трифендитиазины (**230**), аналогично трифендиоксазинам, получены с помощью последовательных реакций двух молекул *o*-аминотиофенола с галогенбензохиноном (схема 91), причем промежуточно образуется 1,2,4-тригалогенфенотиазон-3 [33]. Метиленовый голубой и некоторые родственные соединения использовали для крашения хлопка по таннивовой протраве, в ситценабивном производстве и как краску для гектографа. Метиленовый голубой используют также для окрашивания биологических препаратов, как окислительно-восстановительный индикатор и мягкий антисептик. При его нитровании образуется 4-нитропроизводное — краситель метиленовый зеленый. Дальнейшее нитрование приводит к оливково-зеленому соединению, являющемуся 5,5-диоксидом и имеющему нитраминогруппу (образуется с одновременной потерей метильной группы); конечным продуктом является 3,7-ди(метилнитрамино)-2,4,6,8-тетранитрофенотиазиндиоксид-5,5, гидролиз которого щелочью дает 3,7-дигидрокси-2,4,6,8-тетранитрофенотиазиндиоксид-5,5.



(229)

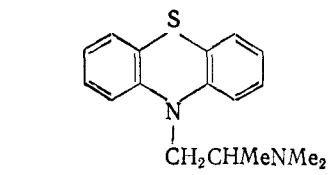


(91)

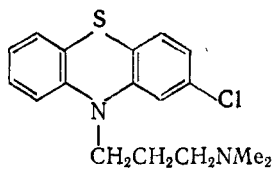
(230) X = Hal

10-Замещенные фенотиазины применяют в медицине; так, 10-(2-диметиламинопропил)фенотиазин (прометазин) (**231**) является антигистаминным препаратом. Его получают алкилированием фенотиазина в присутствии амида натрия 2-диметиламино-1-хлорпропаном или 1-диметиламино-2-хлорпропаном, причем последнее

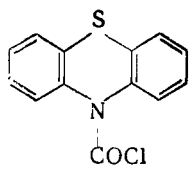
соединение в условиях реакции претерпевает перегруппировку через промежуточное образование азиридиниевой соли. Соединение (231) может быть получено также взаимодействием (фенотиазинил-10) магнийхлорида с хлоралкиламином, реакцией диметиламина с 10-(2-хлорпропил)фенотиазином или осернением 2-диметиламино-1-дифениламинопропана действием серы и иода. Диэтиламиноаналог соединения (231), этопропазин, используется для лечения паркинсонизма. Попытки увеличить седативную активность, обнаруженную у прометазина, привели к ряду соединений с сильным угнетающим действием на центральную нервную систему. Они характеризуется наличием трехуглеродного фрагмента между основной группой в боковой цепи и циклом, а также таких заместителей, как Cl, CF_3, SO_2NMe_2, SMe или OMe в положении 2. Наиболее широко исследован хлорпромазин (аминазин) (232), но большую активность проявляют аналогичные соединения с остатком пиперазина в боковой цепи. Эти соединения широко используются для лечения психических заболеваний. Изучены альтернативные пути введения цепи, содержащей аминогруппу. Взаимодействие фосгена с фенотиазином приводит к 10-хлоркарбонилфенотиазину (233), который с аминоспиртами дает сложные эфиры, элиминирующие при нагревании с порошком меди в вакууме диоксид углерода и превращающиеся в аминоалкилированные фенотиазины. Это позволяет вводить группы, чувствительные к действию щелочей. Соответствующие тиоловые эфиры более стабильны, но они элиминируют COS при более сильном нагревании. Эфир (234; R = $= C_2H_4OC_2H_4NMe_2$) применяется как противокашлевый препарат (диметоксанат). Фенотиазины можно ацилировать галогенированными кислотами, а затем обменивать галоген на замещенную аминогруппу. Ацильное соединение (235), хлорацизин, обладает антидепрессантным и сосудорасширяющим эффектом. Эти ацилированные производные при действии алюмогидрида лития расщепляются с образованием фенотиазина, однако изомерные карбамоилалкилфенотиазины могут быть восстановлены до аминоалкилфенотиазинов. Деградация фенотиазинов в процессе метаболизма включает



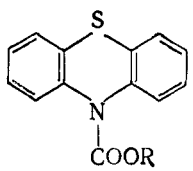
(231)



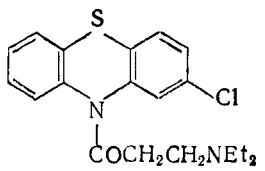
(232)



(233)



(234)



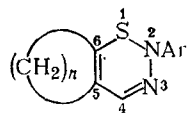
(235)

окисление до 5-оксидов, гидроксилирование положений 3 и 7, а в случае 10-замещенных также *N*-окисление и дезалкилирование боковой цепи, несущей основную группу.

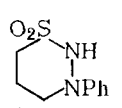
20.2.3.4. Тиадиазины [34] и дитиазины

Эти соединения имеют атом серы и два атома азота или два атома серы и один атом азота в шестичленном цикле. В каждом из рассматриваемых рядов возможно существование шести изомерных циклических систем; известны представители всех шести типов тиадиазинов. Широко изучены тиадиазин-*S*, *S*-диоксиды [63].

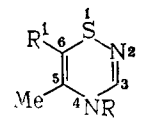
Некоторые производные 2*H*-1,2,3-тиадиазина (236) получены действием 70 %-ной хлорной кислоты на арилгидразоны 2-тиоцианатоциклоалкенкарбальдегидов-1. Они дают стабильные бесцветные или желтые соли; свободные основания окрашены более глубоко. Действие хлорной кислоты на 2,4-динитрофенилгидразон тиоцианатоацетона приводит, однако, к 2-имино-5-метил-3-(2,4-динитрофенил)-4*H*-1,3,4-тиадиазину. При действии основания на *N*-фенил-*N'*-3-хлорпропилсульфонилгидразин с низким выходом получен циклический сульфонилгидразид — тетрагидро-3-фенил-1,2,3-тиадиазиндиоксид-1,1 (237).



(236)

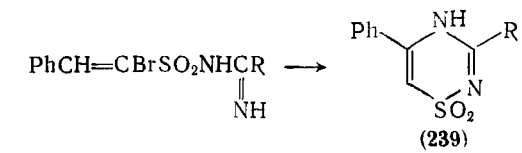


(237)



(238)

Имеется сообщение о том, что производные 4*H*-1,2,4-тиазина (238) получаются при действии гидроксиламина в сильнощелочной среде на тиамин и родственные тиазолиевые соединения, причем утверждается, что они являются антагонистами тиамина. Не считая этих соединений, ряд 1,2,4-тиадиазина представлен только 1,1-диоксидами. 5-Арилпроизводные 4*H*-1,2,4-тиадиазиндиоксида-1,1 (239; R = Me, Ph) получаются ацилированием ацетамидина или бензамидина α-бромстирол-α-сульфонилхлоридом и последующей обработкой щелочью (схема 92). Соответствующие 5,6-дигидропроизводные получают аналогично из *транс*-стиролсульфониламидинов. Действие тионилхлорида на бензоилтаурин приводит к хлорсульфонилэтилбензимидоилхлориду, который при взаимодействии с аммиаком превращается в 5,6-дигидро-3-фенил-2*H*-1,2,4-тиадиазиндиоксид-1,1.

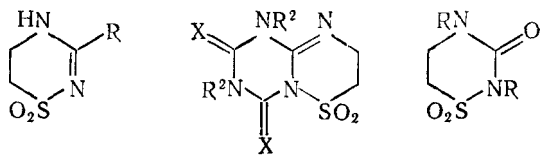


(92)

(239)

Реакция 2-хлорэтансульфонилхлорида с *S*-метилизотиомочевиной делает доступными многочисленные 5,6-дигидропроизводные

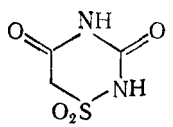
[64], в частности, 5,6-дигидро-3-метилтио-4*H*-1,2,4-тиадиазиндиоксид-1,1 (**240**; R = SMe), в котором метилтиогруппа может быть замещена при нуклеофильной атаке тиолятов, алкоксидов, феноксидов натрия или аминов. Хлорирование в безводных условиях соединения (**240**; R = SMe) приводит к 3-хлорзамещенному (**240**; R = Cl), которое более реакционноспособно по отношению к нуклеофилам. Алкилирование и ацилирование соединений (**240**; R = = SR^1, OR^1, Ph) направляется в положение 4, но в случае 3-аминопроизводных реакция протекает по экзоциклическому атому азота. Если группа R способна к замещению (OR^1, SR^1, NH_2), то взаимодействие с изоцианатами (R^2NCO) или изотиоцианатами (R^2NCS) приводит к триазинотиадиазинам (**241**; X = O или S). Циклизацией стиролсульфонилтиомочевины и последующим метилированием продукта получают 5,6-дигидро-3-метилтио-5-фенил-4*H*-1,2,4-тиадиазин. Метилтиогруппа может быть замещена при действии хлора и нуклеофилов. Хлорирование соединения (**240**; R = SMe) в водной среде приводит к 3-оксотетрагидро-1,2,4-тиадиазиндиоксиду-1,1 (**242**; R = H), который получают также нагреванием 2-уреидоэтансульфонамида в пиридине. 2,4-Дизамещенные соединения (**242**) получают окислением 2-иминотиазолинов действием хлората калия в хлороводородной кислоте. Они легко гидролизуются с образованием производных таурина. Цикл в соединении (**242**; R = H) раскрывается при действии уксусного ангидрида, причем образуется триацетильное производное тауринамида. 3,5-Диоксотетрагидро-1,2,4-тиадиазиндиоксид-1,1 (**243**) получают из хлорсульфонилацетилхлорида через соответствующий сложный эфир и диамид. Диамид превращают в карбамоилметилсульфонилмочевину, которая циклизуется при нагревании в сухом пиридине. В другом методе синтеза исходят из этилового эфира сульфамоилуксусной кислоты, который превращают в сульфонилмочевину, а последнюю циклизуют с помощью этоксида натрия. Соединение (**243**) является аналогом барбитуровой кислоты и напоминает ее высокой температурой плавления, трудной растворимостью и высокой кислотностью (pK_a 2,7). Метиленовая группа в этом соединении реакционноспособна и может нитрозироваться и сочетаться с арилдиазониевыми соединениями.



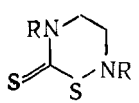
(**240**)

(**241**)

(**242**)



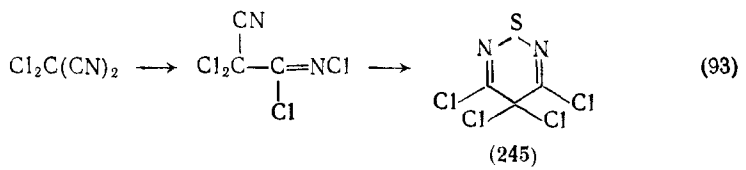
(**243**)



(**244**)

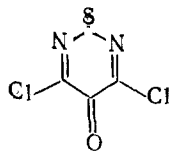
1,2,5-Тиадиазины почти неизвестны; синтезированы лишь немногие тетрагидро-1,2,5-тиадиазинтионы-6 (**244**) окислением аминоэтилдитиокарбаминовых кислот, получаемых в свою очередь из *N*,*N*′-диалкилэтилендиаминов и сероуглерода. Эти соединения используют как инсектициды, фунгициды и вулканизующие агенты для каучука.

Превращения 1,2,6-тиадиазинов и их 1,1-диоксидов разнообразны и довольно хорошо изучены. Действие дихлорида серы на дихлормалононитрил или хлорирование последнего и обработка серой образовавшегося *N*,2,2-трихлорцианоацетимидоилхлорида приводят к 3,4,4,5-тетрахлор-4*H*-1,2,6-тиадиазину (**245**) (схема 93). Это нестабильное соединение, претерпевающее расщепление кольца во влажном воздухе. Однако с муравьиной кислотой оно образует с высоким выходом 3,5-дихлор-4*H*-1,2,6-тиадиазинон-4 (**246**), который значительно более стабилен; атомы хлора в нем могут быть последовательно замещены при реакциях с аммиаком, первичными и вторичными аминами, алкоксид- или тиолят-ионами, при этом замещение второго атома хлора требует существенного повышения температуры [65]. Взаимодействие ди(*n*-толуолсульфонил)сульфурдиимида с 1,3-диаминопропаном приводит к 4,5-дигидро-3*H*-1,2,6-тиадиазину (**247**) (жидкость), который довольно устойчив к действию воды, но гидролизуется в кислой среде с образованием исходного диамина. Ди-*трет*-бутилсульфурдиимид при реакции с хлорангидридами замещенных малоновых кислот $R_2CHCH(COCl)_2$ дает производные 2,6-ди-*трет*-бутил-3,5-диоксотетрагидро-1,2,6-тиадиазина (**248**), а при взаимодействии *S*,*S*-диалкилсульфурдиимидов с хлорангидридами дизамещенных малоновых кислот образуются 1,1-диалкил-1,1,4,5-тетрагидро-3*H* 1,2,6-тиадиазиндионы-3,5 (**249**). Действием дихлорида серы, тионилхлорида или сульфурилхлорида на 1,3-ди(алкиламино)пропаны получены, соответственно, 2,6-диалкилтетрагидро-1,2,6-тиадиазины, их 1-оксиды и 1,1-диоксиды, обладающие инсектицидной активностью.

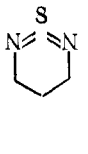


(**93**)

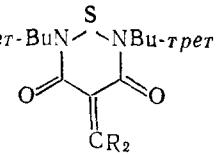
(**245**)



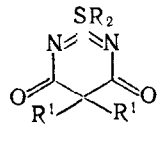
(**246**)



(**247**)



(**248**)

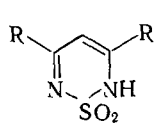


(**249**)

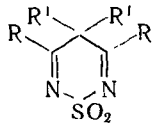
Многие 1,2,6-тиадиазиндиоксиды-1,1 получены из сульфамида $SO_2(NH_2)_2$. Его конденсация с 1,3-дикарбонильными соединениями

в присутствии кислоты приводит к 2*H*-1,2,6-тиадиазиндиоксидам-1,1 (**250**), которые обладают кислотным характером и могут быть подвергнуты алкилированию по атому азота в положении 2, но при атаке других электрофилов происходит замещение в положении 4 (галогенирование, нитрозирование, азосочетание, реакции Вильсмайера и Манниха) [66]. 2,2-Дизамещенные 1,3-дикетоны дают с сульфамидом 4*H*-1,2,6-тиадиазиндиоксиды-1,1 (**251**). α,β-Ненасыщенные кетоны или их предшественники вступают в реакцию с сульфамидом в присутствии хлорида водорода, причем образуются дигидро-1,2,6-тиадиазиндиоксиды-1,1 (**252**) или (**253**). Конденсация сульфамида с малонодинитрилом приводит к 3,5-диамино-1,2,6-тиадиазиндиоксиду-1,1 (**250**; R = NH_2), а из *N*,*N*′-дизамещенных сульфамидов и малонилхлорида получаются 2,6-дизамещенные тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,6-тиадиазиндиоксиды-1,1, которые при взаимодействии с фосфорилхлоридом превращаются в дигидро-5-оксо-3-хлорпроизводные.

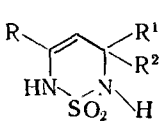
1,3,4-Тиадиазины получают реакцией α-галогенкарбонильных соединений с тиосемикарбазидами или дитиокарбазинатами. Взаимодействием тиосемикарбазида с α-галогенкетонами могут быть получены 2-амино-6*H*-1,3,4-тиадиазины (**254**) или 3-амино-2-иминотиазолины (**255**). Если реакция проводится в разбавленной хлороводородной кислоте, прежде всего образуется тиосемикарбазон галогенкетона, который при нагревании в этанольном растворе циклизуется с образованием соединения (**254**). Последнее при нагревании с концентрированной хлороводородной кислотой изомеризуется в производное тиазолина (**255**). Подобные соединения, замещенные по атомам азота, получают из алкил- или арилтиосемикарбазидов. 2-Амино-5-фенил-6*H*-1,3,4-тиадиазин (**254**; R = Ph) получают также действием гидразина на тиоцианатометилфенилкетон. *n*-Нитробензальдегид конденсируется с соединением (**254**; R = Ph), причем происходит расщепление кольца с потерей атома серы и образуется семикарбазон халкона, однако в случае 2-диметиламинозамещенного может быть выделено ожидаемое 6-*n*-нитробензилиденовое производное. Это является подтверждением 6*H*-структуры, но из 4-замещенных тиосемикарбазидов должны получаться 4*H*-1,3,4-тиадиазины. 2-Амино-6*H*-1,3,4-тиадиазины дестабилизированы при наличии в положении 6 электроноакцепторных заместителей, например арильной или алкоксикарбонильной группы, и легко выбрасывают атом серы с образованием производных пиразола. Так, 2-метиламино-5-фенил-6*H*-1,3,4-тиадиазин (**256**; R = H, R^1 = NHMe) при нагревании в уксусной кислоте превращается в 3-метиламино-5-фенилпиразол (**257**; R = H, R^1 = NHMe).



(**250**)

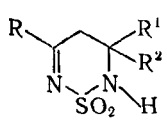


(**251**)

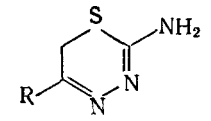


(**252**)

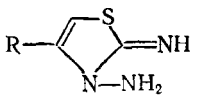
Диметиламинозамещенное (**256**; R = H, R^1 = NMe_2) более стабильно, но расщепляется при действии уксусного ангидрида, превращаясь в производное 4-ацетилтиопиразола (**258**) [67, 68].



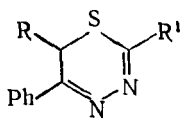
(**253**)



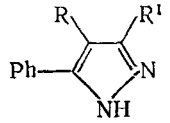
(**254**)



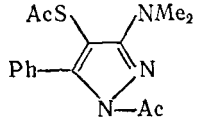
(**255**)



(**256**)



(**257**)

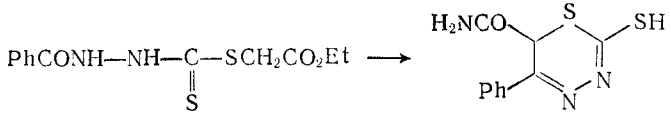


(**258**)

α-Галогенкетоны конденсируются с метилдитиокарбазинатом в щелочной среде с образованием 2-метилтио-6*H*-1,3,4-тиадиазинов, например (**256**; R^1 = SMe), которые при нагревании в этаноле также способны к экструзии серы. 6-Замещенные соединения теряют элементную серу и превращаются в 3-метилтио-4,5-дизамещенные пиразолы (**257**; R^1 = SMe), но соединение (**256**; R = H, R^1 = SMe) превращается в 4-меркапто-3-метилтио-5-фенилпиразол. Экструзия серы из 2-диметиламино- или 2-метилтио-6*H*-1,3,4-тиадиазинов может быть вызвана также действием этоксида натрия в кипящем этаноле или протекать при низких температурах вследствие возникновения анионов под действием бутиллития. Эти анионы нестабильны и очень легко претерпевают сужение кольца с образованием пиразолов или меркаптопиразолов [69].

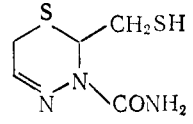
Эфиры α-галогеналкановых кислот реагируют с тиосемикарбазидами или дитиокарбазинатами с образованием 5,6-дигидро-1,3,4-тиадиазинонов-5; например, из этилхлорацетата и тиосемикарбазида получено 2-аминозамещенное. Это соединение растворимо в щелочах и может подвергаться таутомеризации в 2-амино-5-гидрокси-6*H*-1,3,4-тиадиазин. Из хлорацетамида и тиосемикарбазида получают 2,5-диамино-6*H*-1,3,4-тиадиазин. Аналогичным образом реакция тиобензгидразида с бромуксусной кислотой дает 5,6-дигидро-2-фенил-1,3,4-тиадиазинон-5. 1,3,4-Тиадиазины могут быть получены и другими способами. Так, циклизация этоксикарбонилметилового эфира бензоилдитиокарбазиновой кислоты с аммиаком приводит к 6-карбамоил-2-меркапто-5-фенил-6*H*-1,3,4-тиадиазину (**259**) (схема 94); взаимодействие 2,5-дигидрокси-1,4-дитиана с семикарбазидом дает 3-карбамоил-2,3-дигидро-2-меркаптометил-6*H*-1,3,4-тиадиазин (**260**), а реакции гидразина или фенилгидразина с 2-иммонио-1,3-оксатиолом (**261**) приводят к 5-фенил-2-пиперидино- или 4,5-дифенил-2-пиперидино-4*H*-1,3,4-тиадиазинам

(262; R = H, Ph) (схема 95). 5,6-Дигидро-1,3,4-тиадиазины получают действием пентасульфида фосфора на *N*-ацил-*N'*-(β-гидроксиалкил)-*N'*-метилгидразины и конденсацией нитрилов, имидатов, бромистого циана или этилортоформиата с 1-метил-1-(β-меркаптопропил) гидразином. Последнее соединение при взаимодействии с бензальдегидом превращается в тетрагидро-1,3,4-тиадиазиновое производное.

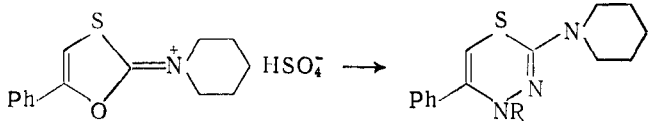


(94)

(259)



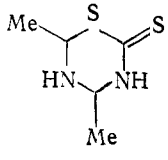
(260)



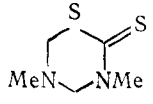
(95)

(261) (262)

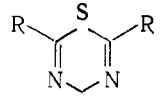
Неустойчивый тетрагидро-4,6-диметил-1,3,5-тиадиазинтион-2 (карботиальдин) (**263**) был впервые получен из ацетальдегида, аммиака и сероуглерода в 1848 г. Изомерное 3,5-диметилзамещенное (дазомет) (**264**) является представителем большого числа 1,3,5-тиадиазинов, получаемых из аминов, формальдегида (или других альдегидов) и сероуглерода. Кислотный гидролиз соединения (**264**) приводит к отщеплению сероуглерода, однако в почве оно распадается с освобождением метилизотиоцианата, чем обусловлено его применение как фунгицида, нематоцида и гербицида. Аналогичные соединения могут служить вулканизующими агентами для синтетического каучука. Взаимодействие метилениминов с формальдегидом и сероводородом в различных условиях приводит к тиазетидинам, дигидро-1,3,5-дитиазинам или тетрагидро-1,3,5-тиадиазинам.



(263)



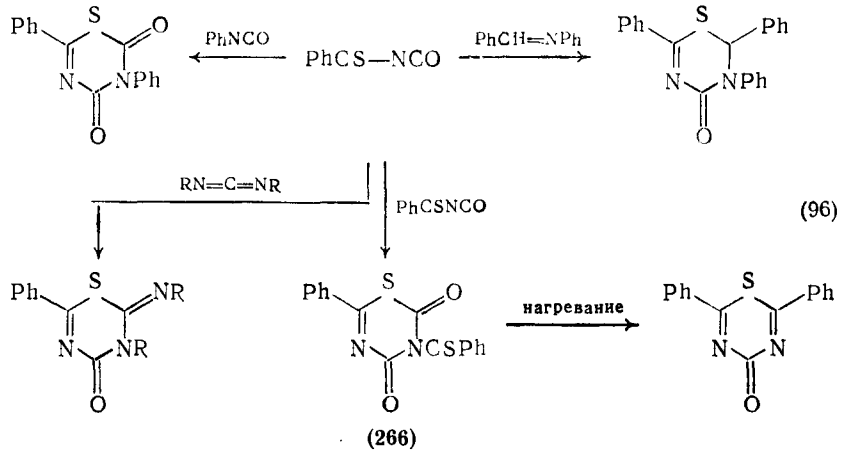
(264)



(265)

Тиобензоилизоцианат вступает в реакции 1,4-присоединения с фенилизотиоцианатом, карбодиимидами и азометинами, приводящие к производным 1,3,5-тиадиазинона-4. При стоянии тиобензоилизоцианат димеризуется, превращаясь в 3-тиоацильное замещенное (**266**), которое при нагревании теряет молекулу COS и

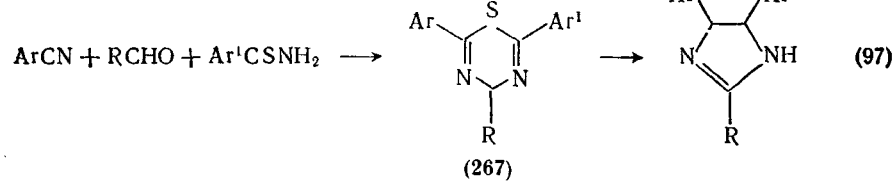
превращается в 2,6-дифенил-1,3,5-тиадиазинон-4 (схема 96). Аналогичные реакции проведены с диалкилкарбамоилизотиоцианатами, диалкилтиокарбамоилизоцианатами и диалкилтиокарбамоилизотиоцианатами [70, 71].



(96)

(266)

Получаемые из ацилхлоридов и карбодиимидов ацилхлорформамидины отрывают молекулу сероводорода от метиленбис(тиоамидов) и превращаются в 2,6-дизамещенные 4*H*-1,3,5-тиадиазины (**265**). Катализируемые трифторидом бора реакции нитрилов с *N*-гидроксиметилтиоамидами или с тиоамидом и альдегидом приводят к 2,4,6-тризамещенным 4*H*-1,3,5-тиадиазинам (**267**). Соответствующие триарилзамещенные при действии триэтиламина легко выбрасывают атом серы и превращаются в триарилимидазолы (схема 97). Предполагается, что триэтиламин отрывает протон из положения 4, в результате чего образуется неустойчивый анион. Конденсацией ацетона с тиодиформамидином получают 2,6-диамино-4,4-диметил-4*H*-1,3,5-тиадиазин.

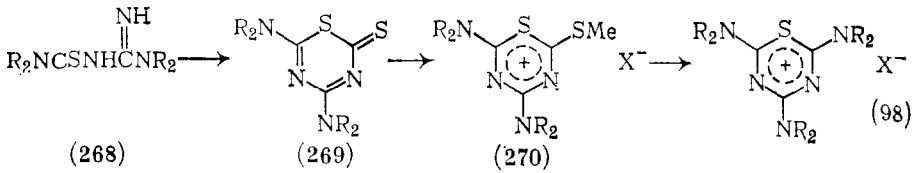


(97)

(267)

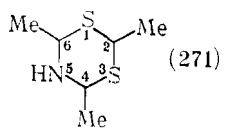
Замещенные амидинотиомочевины типа (**268**) реагируют с тиофосгеном с образованием 2,4-диамино-6*H*-1,3,5-тиадиазинтионов-6 (**269**), которые подвергаются *S*-метилированию под действием метилиодида, превращаясь в соли 2,6-диамино-6-метилтио-1,3,5-тиадиазиния (**270**) (схема 98). Эти соли легко реагируют с

первичными и вторичными аминами, в результате чего выделяется метантиол и образуются 2,4,6-триамино-1,3,5-тиадиазины [72].

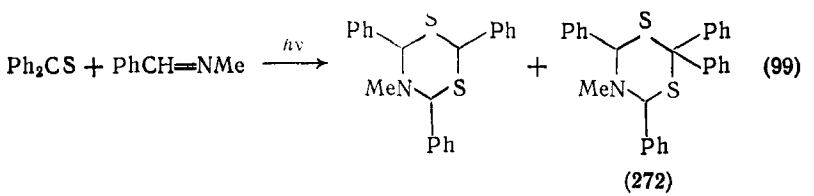


(268) (269) (270) (98)

Получены представители пяти из шести возможных дитиазиновых систем. Наиболее давно известен 5,6-дигидро-2,4,6-триметил-1,3,5-дитиазин (тиальдин) (**271**), который был получен в 1847 г. взаимодействием сероводорода, ацетальдегида и аммиака. Тиальдин был идентифицирован среди соединений, ответственных за запах мясного бульона, а другие 1,3,5-дитиазины предложены в качестве агентов, усиливающих запах. Тиальдин является слабым основанием (pK_a 2,85 в водном этаноле). Водным перманганатом он окисляется до этандисульфокислоты, а разбавленная серная кислота гидролизует его с образованием тритиопаральдегида. Многие другие дигидро-1,3,5-дитиазины получены взаимодействием сероводорода и первичных аминов с алифатическими и ароматическими альдегидами, описано их использование в качестве пестицидов и агентов для вулканизации резин. Три- и тетрафенилзамещенные (**272**) получают фотохимическим присоединением тиобензофенона к бензальдиминам (схема 99).



(271)

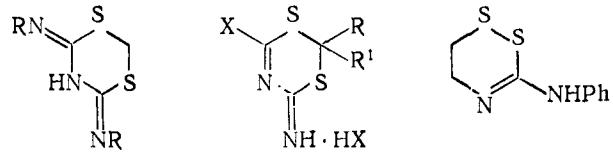


(99)

(272)

Дигидро-4,6-диимино-1,3,5-дитиазин (**273**; R = H) и его 2-фенилзамещенное получают из тиомочевины и дигалогенметанов или бензилиденхлорида, соответственно; первоначально образующаяся метилендиизотиурониевая соль неустойчива и циклизуется с выделением аммиака. При реакции диод- или дибромметана с фенилтиомочевиной или 1,5-дифенилдитиобиуретом образуется соединение (**273**; R = Ph), более стабильное, чем незамещенное соединение. Соли 6-галоген-4-имино-1,3,5-дитиазина (**274**), используемые как пестициды, получают взаимодействием бис-

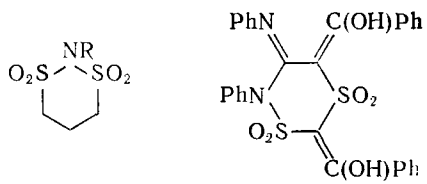
(тиоцианатов) $RR^1C(SCN)_2$ с бромоводородом или иодоводородом в инертном растворителе.



(273) (274) (275)

3-Анилино-5,6-дигидро-1,2,4-дитиазин (**275**) получают действием хлороводородной кислоты на 2-фенилтиоуреидоэтилтиосульфат.

1,3,2-Дитиазины известны только в виде 1,1,3,3-тетраоксидов, которые представляют собой имиды пропан-1,3-дисульфокислоты. Эти оксиды получают взаимодействием 3-хлорпропансульфонамида с сульфитом аммония и циклизацией образовавшегося 3-сульфопропансульфонамида действием фосфорилхлорида. Незамещенное соединение (**276**; R = H) является сильной кислотой, его 1 %-ный раствор имеет pH около 1,5. Оно может быть подвергнуто *N*-бензилированию. Хлорангидрид пропан-1,3-дисульфокислоты при взаимодействии с гидразином превращается в соединение (**276**; R = NH_2), а не в соединение с семичленным циклом.

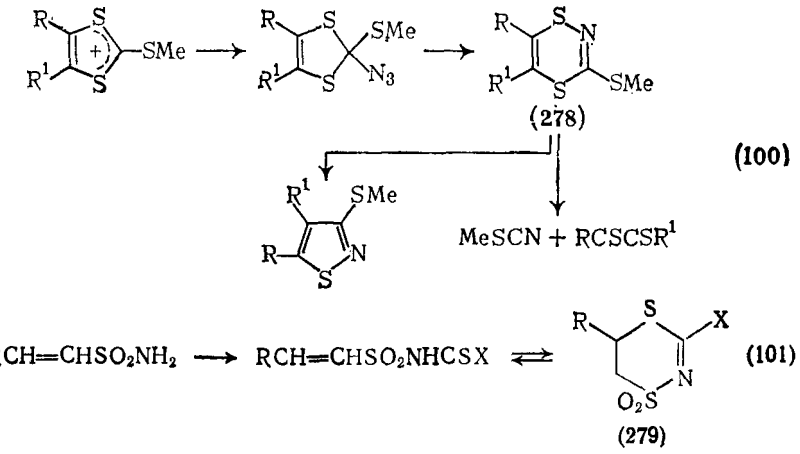


(276) (277)

Производное 1,3,4-дитиазина (**277**) — один из продуктов, образующихся при присоединении бензоилсульфена к дифенилкарбодиимиду.

Взаимодействие солей 2-метилтио-1,3-дитиолия с азидами приводит к нестабильным интермедиатам, которые при комнатной температуре выделяют азот и превращаются в 3-метилтио-1,4,2-дитиазины (**278**), представляющие собой слабые основания и разлагающиеся при 100—160 °C с экструзией серы и образованием 3-метилтиоизотиазолов (схема 100). При фотохимическом разложении дитиазинов (**278**) образуются метилизотиоцианат и 1,2-дитион [73]. Этиленсульфонамид и арилэтиленсульфонамиды в присутствии оснований вступают в реакции циклоприсоединения с сероуглеродом или изотиоцианатами, продуктами которых являются соответственно 3-меркапто- или 3-амино-5,6-дигидро-1,4,2-дитиазиндиоксиды-1,1 (**279**; X = SH или NHR^1) (схема 101). Меркаптогруппа может быть подвергнута метилированию, а метилтиогруппа замещена при хлорировании атомом хлора; хлор далее

можно заместить нуклеофилами, например в реакциях с аминами или алкоксид-ионами. При высоких pH все упомянутые 1,4,2-дитиазиндиоксиды-1,1 подвергаются обратимому раскрытию кольца с образованием соответствующих ациклических предшественников [74].



(100)

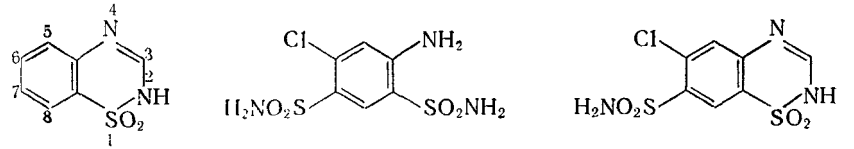
(101)

20.2.3.5. Бензотиадиазины [34]

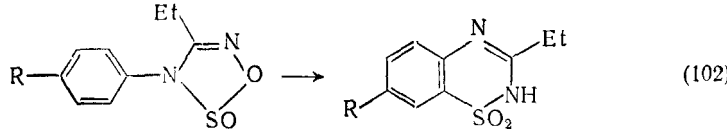
Для пяти из шести типов тиадиазинов возможно существование бензаннелированных систем; известны примеры всех пяти таких систем.

С 1902 г. известна циклизация о-аминобензолсульфонамида с муравьиной кислотой, приводящая к 1,2,4-бензотиазиндиоксиду-1,1 (280), а в следующем году было описано получение 3-метилзамещенного при нагревании 2-ацетамидобензолсульфонамида. Позднее было найдено, что *о*-аминобензолсульфонамиды при взаимодействии с формальдегидом в щелочном растворе превращаются в 3,4-дигидро-2*H*-1,2,4-бензотиадиазиндиоксиды-1,1; в присутствии кислотных катализаторов в эту реакцию вступают и другие альдегиды. В процессе исследования бензол-1,3-дисульфонамидов с диуретической активностью было найдено, что формильное производное 6-амино-4-хлорбензол-1,3-дисульфонамида (281) существует лишь непродолжительное время и быстро циклизуется с образованием 1,2,4-бензотиазиндиоксида-1,1 (хлоротиазида) (282), который является наиболее мощным диуретическим агентом с низкой токсичностью. Сообщение об этом открытии (1957 г.) стимулировало исследование нескольких сотен подобных соединений [75]. 3,4-Дигидропроизводное (гидрохлоротиазид; дихлотиазид), получаемое восстановлением соединения (282) борогидридом натрия или действием формальдегида на соединение (281), оказалось более активным; хорошие результаты получены при замене атома хлора на трифторметильную группу (флуметазид и гидрофлуметазид) и варьировании заместителя в положении 3.

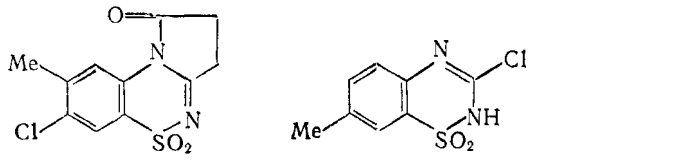
Эти соединения медленно гидролизуются в кислотных, нейтральных или щелочных водных растворах с расщеплением связи C-3—N-2, причем дигидропроизводные более стабильны, чем хлоротиазид, а 3-замещенные соединения обычно менее стабильны. Гидрохлоротиазид устойчив при каталитическом гидрировании или при восстановлении алюмогидридом лития, но при действии борогидрида натрия в метаноле или комплекса триметиламина с бораном в уксусной кислоте возможно расщепление по связи C-3—N-2. Высокая диуретическая активность обнаружена только для соединений, имеющих в положении 7 сульфамоильную группу, однако многие 1,2,4-бензотиадиазиндиоксиды-1,1 обладают антигипертензивной активностью, а 3-метил-7-хлор-1,2,4-бензотиадиазиндиоксид-1,1 (диазоксид) применяется при лечении гипертонии. Эти соединения могут быть получены реакцией ортоэфиров с *о*-аминобензолсульфонамидами или при катализируемой основаниями циклизации о-аминобензолсульфониламидинов. Их получают также перегруппировкой 4-алкил-3-арил-1,2,3,5-оксатиадиазолоксидов-2 (283) при нагревании в толуоле (схема 102). Реакция *о*-аминобензолсульфонамидов с ангидридами двухосновных кислот (например, янтарной или фталевой кислот) приводит к трициклическим соединениям, включающим систему 1,2,4-бензотиадиазина; например соединение (284) получено из янтарного ангидрида и 2-амино-4-метил-5-хлорбензолсульфонамида.



(280) (281) (282)

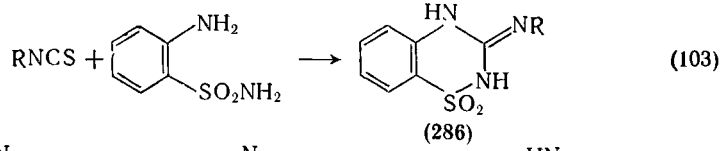


(102)



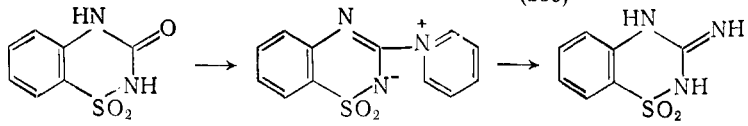
4-Уреидотолуол-3-сульфонамид при действии фосфорилхлорида превращается в 6-метил-3-хлор-1,2,4-бензотиадиазиндиоксид-1,1 (285), соединение кислотного характера с относительно инертным атомом хлора. 3,4-Дигидро-3-оксосоединения удобнее получать

нагреванием *о*-аминобензолсульфонамидов с мочевиной или взаимодействием тех же амидов с фосгеном; они получаются также действием фенилизоцианата на *о*-аминобензолсульфонамиды. Алкил- и арилизотиоцианаты при реакции с о-аминобензолсульфонамидами превращаются в 3-алкилимино- или 3-арилимино-3,4-дигидро-1,2,4-бензотиадиазиндиоксиды-1,1 (**286**) (схема 103). Незамещенные 3-имино-3,4-дигидропроизводные (или 3-аминозамещенные) получают сплавлением *о*-аминобензолсульфонамида с карбонатом гуанидина или щелочным гидролизом пиридиниевого бетаина (**287**), образующегося при взаимодействии 3,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-бензотиадиазиндиоксида-1,1 с аренсульфонилхлоридами в пиридине (схема 104). 3-Иминозамещенные являются слабыми кислотами (pK_a 9—11), они стабильны к кислотному или щелочному гидролизу. При действии на о-аминобензолсульфонамид тиофосгена получается 3,4-дигидро-3-тиоксо-1,2,4-бензотиазиндиоксид-1,1, который является фунгицидом. Полагают, что для этого соединения более предпочтительна таутомерная структура 3-меркапто-1,2,4-бензотиадиазиндиоксида-1,1 [76]. Оно было получено сплавлением *о*-аминобензолсульфонамида с тиомочевиной; метилирование его диазометаном приводит к 2-метил-3-метилтиозамещенному (288) с примесью изомера (289) (схема 105). Метилирование метилиодидом в растворе бикарбоната натрия дает 3-метилтио-1,2,4-бензотиадиазиндиоксид-1,1, из которого взаимодействием с первичными и вторичными аминами или гидразином получены соответствующие 3-аминозамещенные.



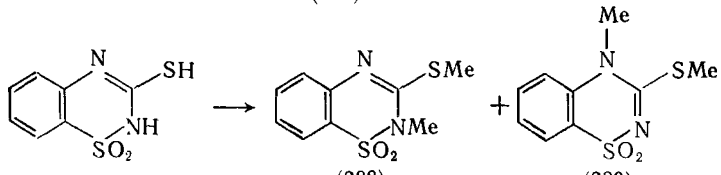
(103)

(286)



(104)

(287)



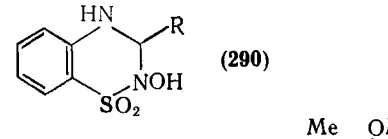
(105)

(288) (289)

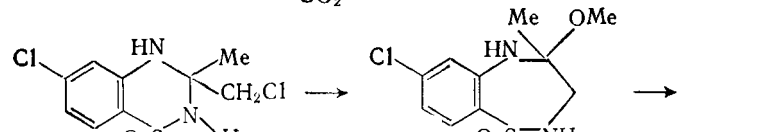
Таутомерия 1,2,4-бензотиадиазиндиоксидов-1,1 была изучена как методами спектроскопии, так и с помощью реакции алкилирования. По данным расчетов, выполненных методом молекулярных орбиталей, предпочтительной является 4*H*-структура, данные УФ-спектров подтверждают этот вывод для растворов в этаноле, но для водно-щелочных растворов приводят к заключению о присутствии 2*H*-таутомера. Метилирование 3-метил-1,2,4-бензотиадиазиндиоксида-1,1 дает 3,4-диметилзамещенное, однако при метилировании гидрохлоротиазида образуется 2-метилзамещенное. 1,2,4-Бензотиадиазиндиоксиды-1,1 типа хлоротиазида, но не 3,4-дигидропроизводные, алкилируются с образованием как 2-, так и 4-алкилзамещенных при нагревании с триметил- или триэтилортоформиатом в условиях, обеспечивающих отгонку летучих продуктов. Соответствующие 3-оксосоединения алкилируются сходным образом в положения 2 и 4. Метилирование 3-оксосоединений метилиодидом или диметилсульфатом приводит к изомерным 3-метокси- и 2-метил-3-оксопроизводным, но метилирование диазометаном дает 4-метил-3-метокси- и 2,4-диметилзамещенные. Из изомерных структур 3-амино- и 3-иминодигидропроизводных по данным УФ-спектроскопии реализуются аминоформы, при алкилировании этих соединений метилиодидом в присутствии карбоната калия образуются 4-метилзамещенные; дальнейшее метилирование происходит по экзоциклическому атому азота и приводит к метиламино- и диметиламинозамещенным. Диазометан превращает, однако, 3-аминосоединения в 2- и 4-метилзамещенные.

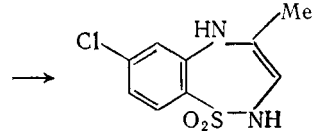
3-Алкокси-1,2,4-бензотиадиазиндиоксиды-1,1 изомеризуются при нагревании в 2-алкил-3,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-бензотиадиазиндиоксиды-1,1. Если вместо алкильной группы производные 1,2,4-бензотиадиазиндиоксида-1,1 включают фрагмент аллильного типа, последний может претерпевать инверсию, подобную перегруппировке Кляйзена.

Взаимодействие *о*-аминобензолсульфонилгидроксиламина с альдегидами или фосгеном приводит к 3-алкил(или 3-оксо)-3,4-дигидро-2-гидрокси-1,2,4-бензотиадиазиндиоксидам-1,1 (**290**), но не к изомерным соединениям с семичленным циклом (бензоксатиадиазепинам). 3,4-Дигидро-3-хлорметил-1,2,4-бензотиадиазиндиоксиды-1,1 при действии метоксида натрия подвергаются расширению цикла с образованием производных бензотиадиазепина (**291**) (схема 106).



(290)



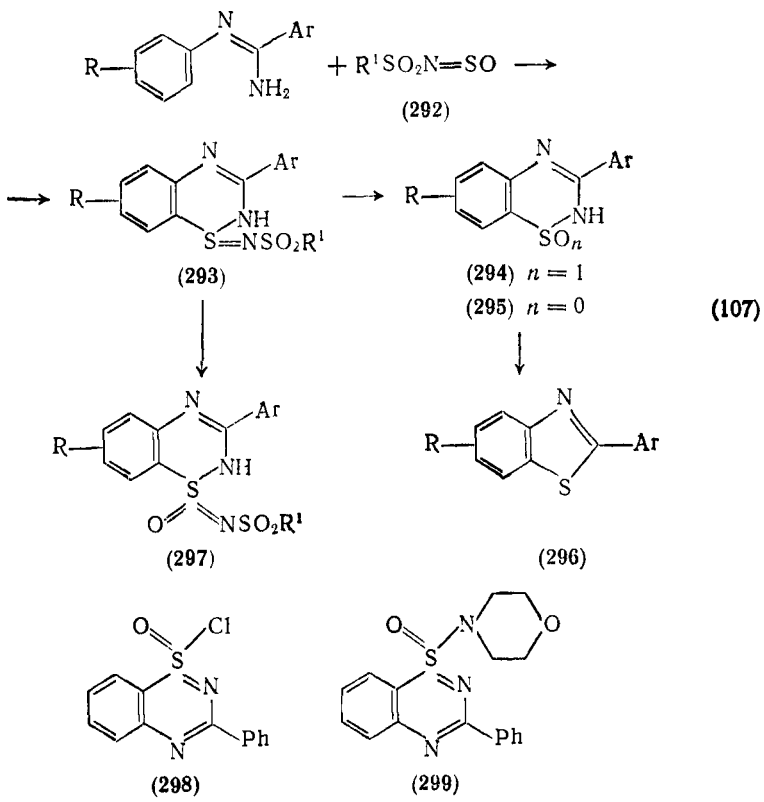


(106)

(291)

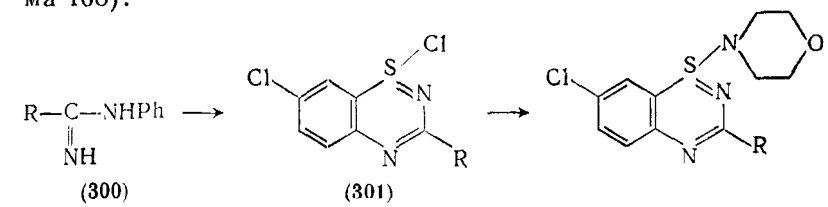
Продуктами реакции *N*-ариламидинов с *N*-сульфинилсульфонамидами (**292**; R^1 = Me, Ph, *n*-толил) являются 1-сульфонилимидо-2*H*-1,2,4 бензотиадиазины (**293**), которые при кислотном гидролизе дают 1-оксиды (**294**). При действии тионилхлорида на *N*-фенилбензамидин образуются 3-фенил-7-хлор-2*H*-1,2,4-бензотиадиазиноксид-1 (**294**; R = Cl) и 3-фенил-7-хлор-2*H*-1,2,4-бензотиадиазин (**295**) (схема 107). Последнее соединение получается с лучшим выходом при действии тионилхлорида на оксид (294; R = H), восстановление сульфинильной группы сопровождается хлорированием бензольного кольца. Восстановление соединений (**294**) цинком в уксусной кислоте или хлоридом олова(II) в хлороводородной кислоте вызывает сужение цикла с образованием бензотиазолов (**296**).

Окисление соединения (**293**) перманганатом дает соответствующий сульфоксимин (**297**) [77]. Хлорирование оксида (**294**; R = H, Ar = Ph) приводит к 3-фенил-1-хлор-1*H*-1,2,4-бензотиадиазиноксиду-1 (**298**), который при гидролизе превращается в 3-фенил-2*H*-1,2,4-бензотиадиазиндиоксид-1,1, а при действии морфолина — в 1-морфолинозамещенное (**299**). Действием дихлорида



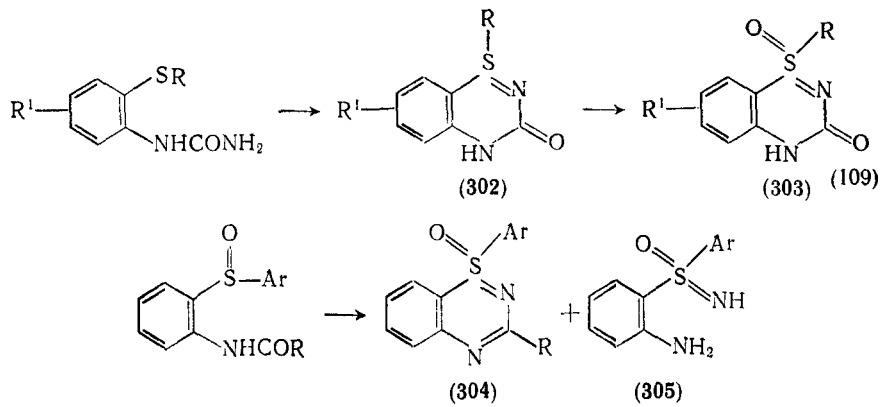
(107)

серы на *N*-фениламидины (**300**; R = CCl_3 или 2,4-$Cl_2C_6H_3$) получают 1,7-дихлор-1*H*-1,2,4-бензотиадиазины (**301**), при реакции которых с морфолином образуются 1-морфолинозамещенные (схема 108).

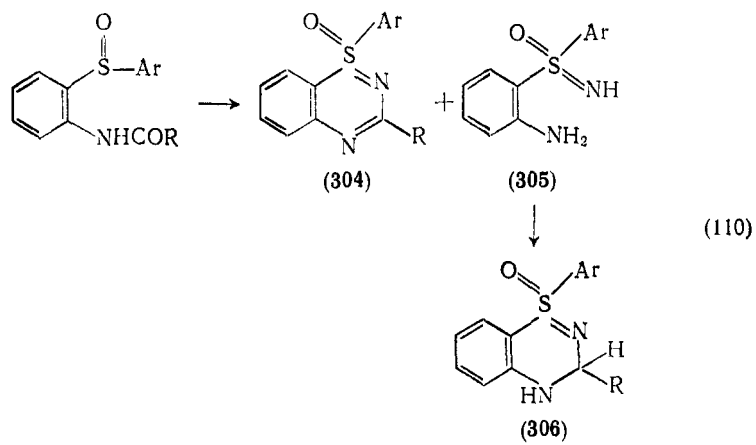


(108)

o-Алкилтиофенилмочевины и *o*-арилтиофенилмочевины при действии брома и метоксида натрия в безводном метаноле циклизуются с образованием 1-алкил (или 1-арил)-3,4-дигидро-1*H*-1,2,4-бензотиадиазинонов-3 (**302**), которые гидролизуются во влажных растворителях с образованием ациклических сульфоксидов; при окислении их перманганатом в ацетонитриле образуются стабильные 1-алкил(или 1-арил)-3,4-дигидро-3-оксо-1*H*-1,2,4-бензотиадиазиноксиды-1 (**303**) (схема 109) [78]. Аналогичные циклические сульфоксимиды (**304**) получают взаимодействием *o*-ациламинофенилсульфоксидов с азидоводородной кислотой в концентрированной серной кислоте (схема 110). Эта реакция часто сопровождается дезацилированием с образованием ациклических сульфоксиминов (**305**), которые могут быть превращены при дей-



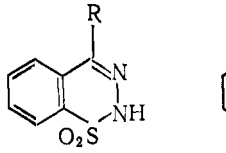
(109)

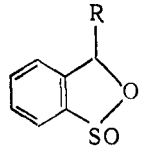


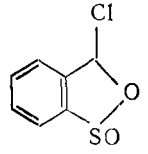
(110)

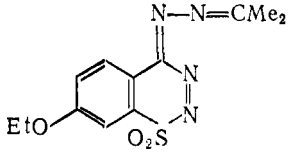
ствии ацилирующего агента в соединение (304), а при действии альдегида или кетона — в 3,4-дигидро-1,2,4-бензотиадиазины (306); последние, как сообщается, обладают противосудорожной активностью. 3-Хлорметилзамещенные (304; R = CH_2Cl) при действии раствора гидроксида натрия претерпевают расширение цикла с образованием производных 1,2,5-бензотиадиазепина; подобное расширение цикла описано и для дигидропроизводных (306; R = = CH_2Cl) [79].

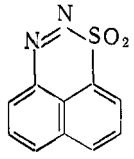
2*H*-1,2,3-Бензотиадиазиндиоксид-1,1 (307; R = H) получают взаимодействием *о*-формилбензолсульфонилхлорида с гидразином или с низким выходом — циклизацией гидразона *о*-сульфобензальдегида с пентахлоридом фосфора и фосфорилхлоридом. Он может быть подвергнут пиролизу, при котором образуется небольшое количество сультина (308; R = H), и хлорированию с образованием 3-хлор-2*H*-2,1-бензоксатиолоксида-1 (309). 4-Арилзамещенные (307; R = Ar) получают из гидразина и 2-хлорсульфонилбензофенонов. Эти соединения проявляют кислотные свойства и способны ацилироваться и алкилироваться в положение 2. Некоторые 2-алкил-, 2-алкилкарбамоил- и 2-арилкарбамоилзамещенные соединения (307; R = H) описаны как антибактериальные препараты и фунгициды. Гидрирование 2*H*-1,2,3-бензотиадиазиндиоксидов-1,1 приводит к 3,4-дигидропроизводным. 3,4-Дигидро-4-оксопроизводные получают взаимодействием гидразина с изопропиловым эфиром 2-хлорсульфонилбензойной кислоты. При действии гидразина на 2-цианобензолсульфонилхлорид образуется 4-гидразино-2*H*-1,2,3-бензотиадиазиндиоксид-1,1 (307; R = $NHNH_2$), который вступает в реакции, характерные для гидразинов. Окисление изопропилиденового производного 4-гидразино-7-этокси-2*H*-1,2,3-бензотиадиазиндиоксида-1,1 приводит к стабильному производному 4-имино-4*H*-1,2,3-бензотиадиазина (310). Родственная циклическая система нафто[1,8-*de*]-1,2,3-тиадиазиндиоксида-1,1 (311) получена диазотированием 8-аминонафталинсульфиновой-1 кислоты; соединение (311) при фотолизе теряет молекулу азота

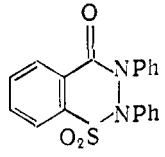

(307)


(308)


(309)


(310)

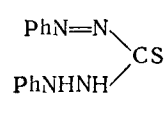

(311)

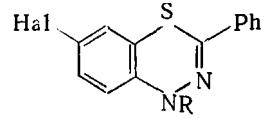

(312)

и превращается в нафто[1,8-*bc*]тиетандиоксид-1,1. Взаимодействием гидразобензола с 2-хлорсульфонилбензоилхлоридом в присутствии триэтиламина получают 3,4-дигидро-4-оксо-2,3-дифенил-2*H*-1,2,3-бензотиадиазиндиоксид-1,1 (312).

2-Фенилазо-4*H*-1,3,4-бензотиадиазин (313) — соединение пурпурного цвета, образующееся при окислении дитизона (314) на воздухе в кислом растворе. Его удобно получать при кипячении уксуснокислого раствора дитизона, дифенилтиокарбазида или сиднона, который образуется при окислении дитизона (314) в щелочной среде. Восстановление (313) приводит к дигидропроизводному (легко окисляющемуся с образованием азосоединения), а затем — к бесцветному амину. Некоторые 7-галоген-2-фенил-4*H*-1,3,4-бензотиадиазины получены действием производных тиолов на *N*-α-хлорбензилиден- или *N*-α-бромбензилиден-*N'*-2,4-дигалогенфенилгидразины, в которых атом галогена в *орто*-положении к остатку гидразина — не хлор. С дитиоацетатом калия такие производные гидразина образуют 4-ацетилзамещенные (315; R = Ac), гидролиз которых приводит к бензотиадиазинам (315; R = H), а с *п*-нитротиофенолом они дают соответствующие 4-*п*-нитрофенилзамещенные (315; R = 4-$O_2NC_6H_4$). Эти циклизации включают замещение α-галогена на остаток тиола и миграцию ацетильной или *п*-нитрофенильной группы; предложен механизм этого процесса [80]. Вариантом этого синтеза, имеющим довольно широкое применение, является циклизация *N*-ацетил-*N*-арил-*N'*-тиоароилгидразинов при действии триэтиламина. Арильная группа должна быть 2,4-дизамещенной с подходящими электроноакцепторными заместителями. Сообщение о получении 2-фенил-4*H*-1,3,4-бензотиадиазина при нагревании *N*-бензоил-*N'*-фенилгидразина с серой оказалось ошибочным; образующийся продукт представляет собой 2-фенилбензотиазол. Согласно номенклатуре, принятой в Ring Index, эти соединения называют 1*H*-бензо-4,1,2-тиадиазинами; эта номенклатура используется в некоторых публикациях.

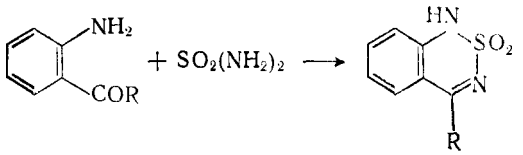

(313)


(314)


(315)

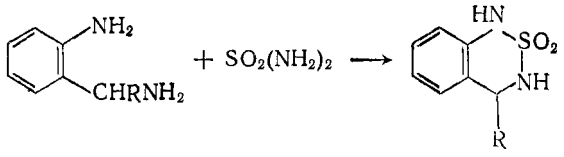
1*H*-2,1,3-Бензотиадиазиндиоксиды-2,2 (316) получают нагреванием *о*-аминоарилкетонов с сульфамидом (схема 111). Они алкилируются в положение 1, а при гидрировании дают 3,4-дигидропроизводные (317). Последние можно получить также нагреванием *о*-аминобензиламинов с сульфамидом в пиридине (схема 112) или взаимодействием *о*-аминобензиламинов с сульфурилхлоридом, который вызывает одновременно хлорирование в ядро. Дигидропроизводные окисляются перманганатом до соединений (316). Их динатриевые соли алкилируются 1,2-дибромэтаном, 1,3-дибромпро-

паном или *о*-ксилилендибромидом с образованием 1,3-мостиковых соединений, причем из соединения (317; R = Ph) получены два стереоизомера. 3,4-Дигидро-4-оксосоединения получают циклизацией *о*-метоксикарбонилбензолсульфонамидов в присутствии оснований или нагреванием *о*-карбоксибензолсульфонамида с фосфорилхлоридом. Они имеют явно выраженный кислотный характер и последовательно алкилируются в положения 1 и 3.



(111)

(316)

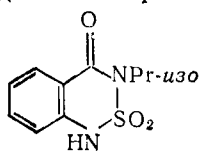


(112)

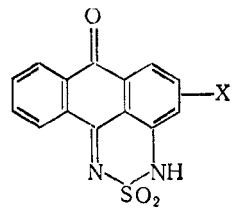
(317)

1-Алкилзамещенные соединений (**316**) получают из метиловых эфиров *N*-алкилантраниловых кислот и сульфамоилхлорида, а 3-алкилзамещенные — из метилового эфира антраниловой кислоты и *N*-алкилсульфамоилхлоридов. Некоторые 3-алкилзамещенные, например 3,4-дигидро-3-изопропил-4-оксо-1*H*-2,1,3-бензотиадиазиндиоксид-2,2 (бентазон) (**318**) и соответствующее 3-(1-метилпропил)замещенное, являются гербицидами. Конденсация 1-галогенантрахинонов с сульфамидом приводит к 2,1,3-бензотиадиазиновым производным (**319**), которые используются как красители и промежуточные продукты. При действии тионилхлорида 2-алкиламино-*N*-алкил(или аралкил)бензамиды, имеющие в положении 5 электроноакцепторный заместитель, превращаются в 1,3-дизамещенные 3,4-дигидро-4-оксо-1*H*-2,1,3-бензотиадиазиноксиды-2 (**320**). Незамещенное соединение (**320**; R = R^1 = H) и аналогичный 4-тион получены действием *N*-сульфинил-*п*-толуолсульфонамида на антраниламид или 2-аминотиобензамид. Окисление соединения (**320**; R = R^1 = H) пероксидом водорода при 20 °C приводит к 2,2-диоксиду, но при 100 °C он превращается в индазолон с экструзией диоксида серы. *о*-Аминобензамид реагирует с *N*,*N*′-бис(толуолсульфонил)сульфурдиимидом, образуя 1,3-дидегидро-2,1,3-бензотиадиазинон-4 (**321**), который термически стабилен, но очень чувствителен к влаге; его контролируемый гидролиз приводит к соединению (**320**; R = R^1 = H) [81]. 1,8-Диаминонафталин при действии N-сульфиниланилина или диоксида серы в присутствии триэтиламина превращается в нафто[1,8-*c*]-1,2,6-тиадиазин (**322**). С более слабым основанием (пиридином) или в отсутствие основания получается циклический

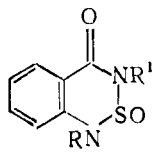
сульфинамид (**323**), который нестабилен и легко гидролизуется до 1,8-диаминонафталина.



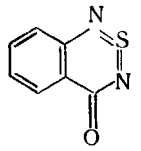
(318)



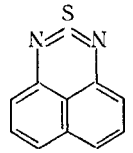
(319)



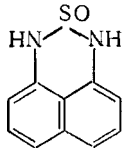
(320)



(321)

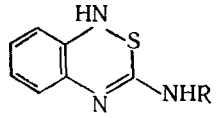


(322)

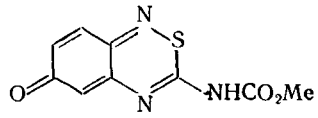


(323)

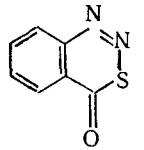
Окислением *N*-(2-аминофенил)-*N*′-фенилтиомочевины хлоридом железа (III) получают 3-анилино-1*H*-2,1,4-бензотиадиазин (**324**; R = Ph). Аналогичные соединения (**324**; R = CO_2Me) получают окислением *N*-(2-аминофенил)-*N*′-метоксикарбонилтиомочевин, например *N*-хлорсукцинимидом, или восстановлением соответствующих 2-нитрофенилтиомочевин дитионитом натрия. Они легко претерпевают сужение цикла с образованием соответствующих бензимидазолов, эта реакция ускоряется в присутствии кислоты или трифенилфосфина. Окисление с помощью *м*-хлорпербензойной кислоты приводит к соответствующим бензотиадиазиноксидам-2, которые также легко разлагаются с образованием бензимидазолов [82]. Производное 6*H*-2,1,4-бензотиадиазинона-6 (**325**) получают взаимодействием метилового эфира изотиоцианатомуравьиной кислоты с 2-амино-4-гидроксиазобензолом.



(324)



(325)



(326)

Диазотированием тиоантраниловой кислоты в неводной среде получают 3,1,2-бензотиадиазинон-4 (**326**). Он более стабилен, чем соли диазония, но при нагревании или фотолизе теряет азот, а при повышенных температурах — молекулу COS, превращаясь в 3*H*-1,2-бензодитиолон-3 и продукты, указывающие на вероятное образование дегидробензола.

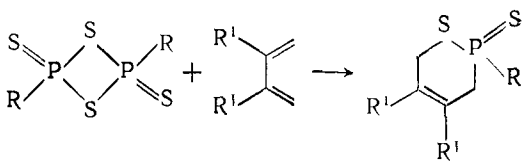
20.2.4. ГЕТЕРОЦИКЛЫ С АТОМАМИ ФОСФОРА ИЛИ МЫШЬЯКА И КИСЛОРОДА, СЕРЫ ИЛИ АЗОТА [83]

Методы получения и химические свойства гетероциклических соединений, содержащих атомы фосфора или мышьяка, очень близки, поэтому их удобно рассматривать вместе. Бóльшая часть соединений, у которых другой гетероатом (O, S, N) расположен рядом с атомом фосфора или мышьяка, представляет собой циклические сложные эфиры, тиоэфиры или амиды и, за двумя исключениями, не рассматривается в данном разделе.

20.2.4.1. Моноциклические соединения

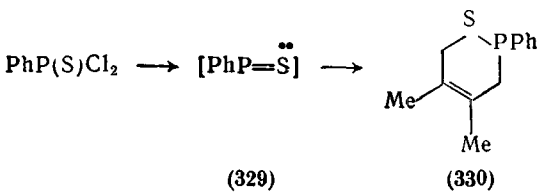
Ненасыщенные соединения с двумя двойными связями в цикле носят названия оксафосфорин, тиафосфорин, оксарсенин и тиарсенин, а насыщенные соединения — оксафосфоринан, оксарсенан и т. д. Азафосфорин и азарсенин имеют три двойные связи в кольце. Наименование некоторых соединений представляет трудности, поэтому иногда используется заместительная номенклатура.

Ангидриды дитиофосфоновых кислот (327) при 100 °C вступают с диенами в реакции циклоприсоединения, приводящие к 1,2-тиафосфоринсульфидам (328) (схема 113). Последние при действии сильных оснований в апротонных растворителях (например, гидрид натрия в диглиме) подвергаются расщеплению по связи C-6—S с образованием алкадиенилдитиофосфоновых кислот. При взаимодействии дихлорангидрида фенилтиофосфоновой кислоты с магнием в присутствии диметилбутадиена образуется нестабильный интермедиат (329) (схема 114), превращающийся далее в 4,5-диметил-2-фенил-3*H*, 6*H*-1,2-тиафосфорин (330); при взаимодействии соединения (330) с кислородом или серой оно может быть выделено в виде соответствующего оксида или сульфида (328; R = Ph, R¹ = Me). Соли трибутил-4-(оксопентил-1)фосфония при действии *трет*-бутоксида калия превращаются в 2,2,2-трибутил-2,2,3,4-тетрагидро-6-метил-1,2-оксафосфорин (331) и его изомер с экзоциклической двойной связью (схема 115).



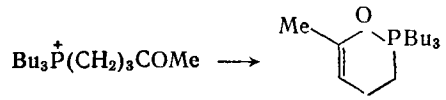
(113)

(327) (328)



(114)

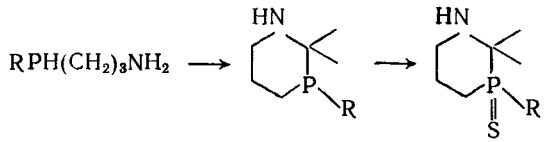
(329) (330)



(115)

(331)

Известно очень мало 1,3-соединений. Конденсация кетонов с 3-гидроксипропилфосфинами в присутствии кислот приводит к 1,3-оксафосфоринанам. Азотистые аналоги, 1,3-азафосфоринаны получают радикальным присоединением аллиламина к бутил- или фенилфосфину и конденсацией образующихся 3-аминопропилфосфинов с карбонильными соединениями (схема 116). 1,3-Азафосфоринаны обычно представляют собой жидкости, обладают свойствами оснований, образуют соли и реагируют с серой с образованием кристаллических сульфидов (332).

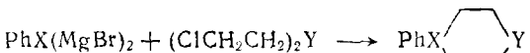


(116)

(332)

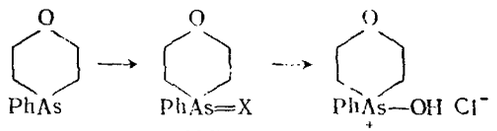
Насыщенные 1,4-соединения были впервые получены взаимодействием ди(2-галогенэтиловых) эфиров, ди(2-галогенэтил)сульфидов или -аминов с соединениями магния (333) (схема 117), получаемыми из фенилдихлорфосфина или фенилдихлорарсина и реагентов Гриньяра. При реакции фенилдихлорфосфина с винилмагнийбромидом получается дивинилфенилфосфин, который присоединяет первичные амины, превращаясь в 1,4-азафосфоринаты. Фосфин и алкилфосфины присоединяются к дивиниловому эфиру при облучении или в присутствии свободнорадикальных инициаторов, образуя оксафосфоринаты. Натриевую соль фенилфосфина, получаемую в жидком аммиаке, можно алкилировать 2-аминоэтилхлоридом. Повторное алкилирование приводит к ди(2-аминоэтил)фенилфосфину, который при перегонке циклизуется с потерей молекулы аммиака. Если провести второе алкилирование действием хлорацетамида, то образуется 2-оксо-4-фенил-1,4-азафосфоринан. 1,4-Оксафосфоринаны получены дегидратацией ди(2-гидроксиалкил)фенилфосфинов над оксидом алюминия при 300 °C. Атомы фосфора или мышьяка в таких соединениях легко окисляются до высшего валентного состояния. Например, пероксид водорода в ацетоне окисляет 4-фенил-1,4-оксарсенан до 4-оксида (334; X = O), который действием сероводорода превращается в 4-сульфид (334; X = S), а действием хлороводородной кислоты — в гидроксихлорид (схема 118). Этот гидроксихлорид восстанавливается диоксидом серы до 4-фенил-1,4-оксарсенана. Соответствующие фосфорные соединения окисляются до 4-оксидов пероксидом водорода и до 4-сульфидов серой в кипящем бензоле. Оксафосфоринаноксиды и азафос-

форинаноксиды и -сульфиды получены действием гидроксида натрия или аминов на дивинилфенилфосфиноксид (или -сульфид). Соли диаллилдифенилларсония и -фосфония в присутствии оснований изомеризуются в дипропенильные соединения, которые при действии разбавленного раствора гидроксида натрия, гидросульфида натрия или первичных аминов подвергаются нуклеофильной атаке с образованием циклических арсониевых или фосфониевых солей (335). Восстановление солей (335) (электролитическое или алюмогидридом лития) приводит к удалению одной фенильной группы и образованию соединений с трехвалентным мышьяком или фосфором (схема 119) [84].



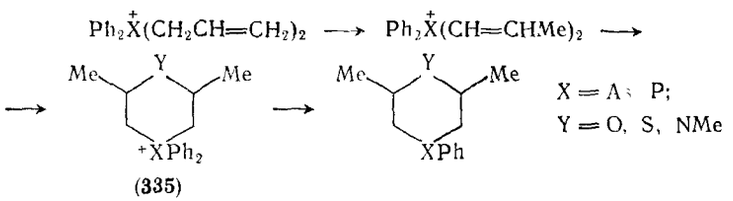
(117)

(333) X = P, As; Y = O, S, NR



(118)

(334)

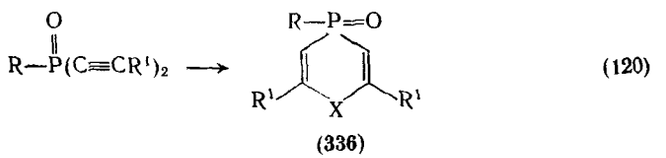


(119)

(335)

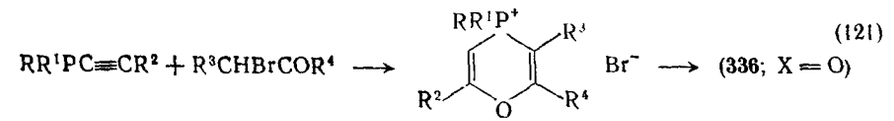
1,4-Дифенил-1,4-азафосфоринан является слабым основанием, устойчивым к кислороду воздуха и 57 %-ной иодоводородной кислоте. Он образует комплексы с солями палладия, моно- и дигидрохлориды, а при действии MeI — четвертичную соль по атому фосфора (монометиодид). Диметиодид получается с трудом. 1,4-Дифенил-1,4-азарсенан дает только монометиодид (с кватернизованным атомом мышьяка), а при нагревании его с концентрированной иодоводородной кислотой фенильная группа в положении 4 замещается атомом иода. Оксафосфоринаны легко кватернизуются при действии метилбромида.

Ненасыщенные окса-, тиа- и азафосфорины получают из алкинилфосфинов несколькими методами. Ряд гетероциклических соединений (336; X = S, Se, Te, O, NR^2) получается действием на ди(алкинил-1)фосфиноксиды дисульфида натрия (он мягче, чем сульфид натрия, действует на вещества, чувствительные к сильным основаниям), селенида натрия, теллурида натрия или аминов (схема 120). В последнем случае первоначально образующийся енамин далее может циклизоваться с образованием продукта (336; X = NR^2), но чаще гидролизуется (в растворе или во время хроматографирования на основном оксиде алюминия), превращаясь в енол, который циклизуется, давая оксафосфорин (336; X = O) [85]. Напротив, фенилди(алкинил-1)фосфиноксиды при действии бутиламина превращаются в бис(енамины), которые при кислотном гидролизе дают фенилди(2-оксоалкил)фосфиноксиды, циклизующиеся при нагревании с карбонатом аммония в азафосфорины (336; X = H). При обработке третичных фосфинов, имеющих одну или более алкин-1-ильных групп, енолизующимися α-галогенкетонами получаются соли 4,4-дизамещенных 4-фосфониапиранов (337) (схема 121). Это неароматические, непланарные соединения с зарядом, локализованным на атоме фосфора. Их гидролиз действием гидроксида натрия приводит к удалению углеводородного остатка, например в виде бензола, от атома фосфора и образованию оксафосфориноксида (336; X = O). Кислотный гидролиз соединения (337; R = R^1 = R^2 = R^4 = Ph, R^3 = H) дает соль дифенилдифенацилфосфония, которая при действии ацетата аммония в уксусной кислоте превращается в циклическую фосфониевую соль (338) (схема 122). Эта соль лишена ароматичности, однако при действии на нее гидрида натрия в ДМСО отщепляется бромоводород и образуется ароматическое основание — 2,4,4,6-тетрафенилфосфапиридин (339), который при солеобразовании снова дает неароматическую систему [86]. Тиоангидриды дитиофосфоновых кислот (327) бурно реагируют с диэтиламинопропином, давая 2,6-бис(диэтиламино)-1,4-тиафосфоринсульфиды (340). Примером циклизации другого типа может служить получение циклической фосфиновой кислоты (341) при действии пентаоксида фосфора на бис(фенацил)фосфиновую кислоту.



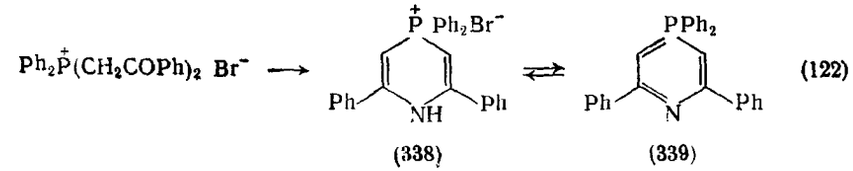
(120)

(336)



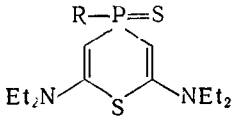
(121)

(337)

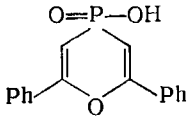


(122)

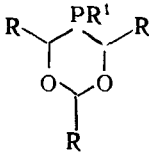
(338) (339)



(340)



(341)

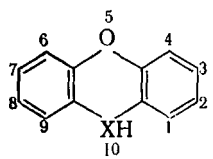


(342)

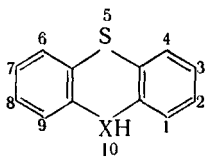
1,3-Диокса-5-фосфациклогексаны (**342**) получают нуклеофильным присоединением фосфина к α-разветвленным альдегидам или взаимодействием ароматических альдегидов с фосфином или арилфосфинами. Они довольно устойчивы к кислотному гидролизу и аутоокислению, что, вероятно, обусловлено стерическими затруднениями, создаваемыми циклической структурой.

20.2.4.2. Дибензаннелированные системы

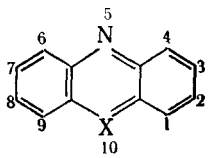
Реакции трихлорарсина с дифениламином и с дифениловым эфиром приводят к трициклическим соединениям. Эти трициклические соединения вызывают раздражение слизистых оболочек, что обусловило их применение во время первой мировой войны в качестве боевых отравляющих веществ. Реакция трихлорида фосфора с дифениламином была описана в 1890 г., но предложенная тогда структура образующегося продукта не была подтверждена вплоть до 1938 г. Фосфорные и мышьяковистые аналоги феноксазина, фенотиазина и феназина известны под названиями: феноксафосфин (**343**; X = P), фенотиафосфин (**344**; X = P), фенофосфазин (**345**; X = P), феноксарсин (**343**; X = As), фенотиарсин (**344**; X = As) и фенарсазин (**345**; X = As). [Принятая ныне система нумерации показана на формулах (**343**)—(**345**). В более старой литературе гетероатомам давали номера 9 и 10 или 1 и 6, при этом, естественно, была иной и нумерация бензольных колец.] Все эти соединения образуют 10-гидрокси-10-оксиды, которые являются кислотами, известными под названиями: феноксафосфиновая, фенотиафосфиновая, фенофосфазиновая, феноксарсиновая и фенарсазиновая, или феназарсиновая кислоты. Основные пути получения таких соединений отличаются в деталях, но имеют глубокое сходство.



(343)

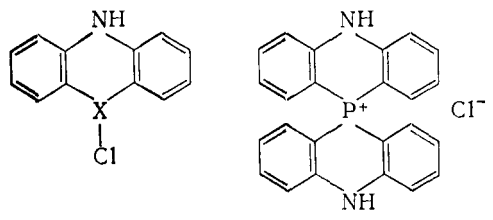


(344)



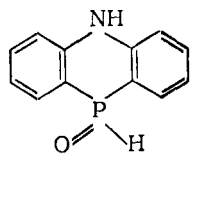
(345)

Трихлорид мышьяка взаимодействует с дифениламином при нагревании, например, в о-дихлорбензоле, причем образуется 5,10-дигидро-10-хлорфенарсазин (адамсит) (**346**; X = As). Трибромид мышьяка дает соответствующее 10-бромзамещенное. Реакция с дифениловым эфиром идет в присутствии каталитических количеств хлорида алюминия при температуре кипения (170—200 °C) и приводит к 10-хлорфеноксарсину. Последний получается также из дифенилового эфира, оксида мышьяка(III) и хлорида алюминия при 175—260 °C. Трихлорид фосфора реагирует с дифениламином при повышенной температуре, причем выделение хлороводорода начинается при 70 °C. Первоначально образующийся дифениламидодихлорфосфит Ph_2NPCl_2 при 200—220 °C подвергается перегруппировке и конденсации с образованием соединения, которому была приписана структура 5,10-дигидро-10-хлорфенофосфазина (**346**; X = P), а также спиросоединения (**347**). Хлорсодержащее соединение (**346**; X = P) не было выделено, оно гидролизуется водой до 5,10-дигидрофенофосфазиноксида-10 (**348**), который сначала считали 10-гидрокси-5,10-дигидрофенофосфазином. Данные рентгеноструктурного анализа и спектров ЯМР дают основание говорить об ароматическом характере гетероциклов в соединении (**347**) [87]. При нагревании дифенилового эфира с трихлоридом фосфора в присутствии хлорида алюминия получается, главным образом, продукт замещения в положении 4 дифенилового эфира, но при использовании большого количества хлорида алюминия может с небольшим выходом образоваться и производное феноксафосфина. Производные феноксафосфина легко получаются, если *пара*-положения в молекуле дифенилового эфира замещены (например, метильной группой или атомом хлора) или если в *мета*-положении находится объемистый заместитель, например атом брома. 10-Хлорфеноксафосфины гидролизуются в процессе обработки реакционной смеси, так что продуктами оказываются феноксафосфиноксиды-10 (**349**) или продукты их окисления — феноксафосфиновые кислоты (**350**). Подобным же образом взаимодействуют с трихлоридом фосфора и хлоридом алюминия диарилсульфиды, которые превращаются в 10-хлорфенотиафосфины или, после гидролиза и окисления, в фенотиафосфиновые кислоты (**351**).

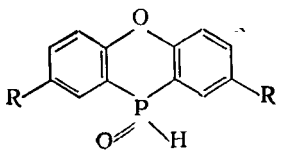


(346)

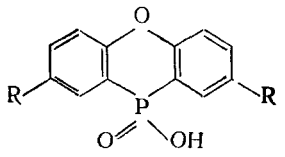
(347)



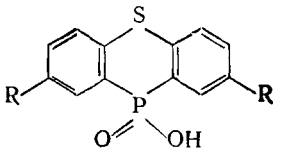
(348)



(349)



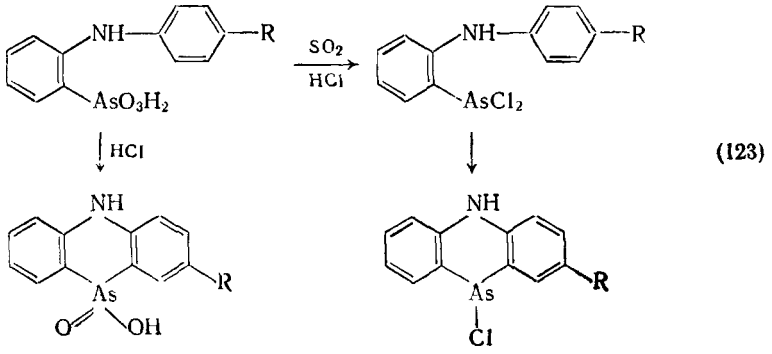
(350)



(351)

Метилдихлорфосфин и фенилдихлорфосфин дают при взаимодействии с диарилсульфидами и хлоридом алюминия 10-метил- и 10-фенилфенотиафосфины; при взаимодействии с ди-*n*-толиловым эфиром и хлоридом алюминия фенилдихлорфосфин превращается в 2,8-диметил-10-фенилфеноксафосфиноксид-10, причем окисление происходит даже при проведении реакции в инертной атмосфере. Попытки провести сходные конденсации с фенилдихлорарсином оказались безуспешными, поскольку фенилдихлорарсин в присутствии хлороводорода легко расщепляется с образованием трихлорида мышьяка и бензола. Так, продуктами реакции фенилдихлорарсина с дифениламином являются 5,10-дигидро-10-хлорфенарсазин и бензол. Взаимодействие фенилдихлорфосфина с 2,2′-дилитийзамещенными дифенилового эфира, дифенилсульфида, дифенилсульфона или *N*-алкилдифениламинов (а также с соответствующими реагентами Гриньяра) приводит к 10-фенилзамещенным феноксафосфина, фенотиафосфина, фенотиафосфиндиоксида-5,5 или 5-алкилфенофосфазинов.

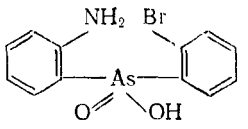
Заведомые образцы замещенных соединений можно получить через ариларсоновые кислоты. 2-(Фениламино)фениларсоновые кислоты получают взаимодействием 2-бромфениларсоновой кислоты с ариламинами или конденсацией 2-аминофениларсоновой кислоты с реакционноспособными арилгалогенидами, например нитрохлорбензолами, в условиях реакции Ульмана. При кипячении в хлороводородной кислоте 2-(фениламино)фениларсоновая кислота циклизуется в феназарсиновую кислоту. Другим вариантом является восстановление арсоновой кислоты при действии диоксида серы в хлороводородной кислоте до арилдихлорарсина и последующая конденсация с образованием 5,10-дигидро-10-хлорфенарсазина (схема 123). 2-Аминодифениловый эфир и 2-аминодифенилсульфид превращают в 2-арсоновые кислоты диазотированием и обработкой арсенитом натрия (реакция Барта). *о*-Феноксифениларсоновые кислоты в присутствии серной кислоты циклизуются с образованием феноксарсиновых кислот, а при восстановлении диоксидом серы в хлороводородной кислоте дают 10-хлорфеноксарсины. *о*-Фенилтиофениларсоновая кислота не циклизуется под действием серной кислоты, но при восстановлении действием диоксида серы в хлороводородной кислоте дает 10-хлорфенотиарсин с небольшим выходом. Попытки циклизации *о*-феноксифенилфосфоновой кислоты в условиях дегидратации не привели к успеху, однако 10-хлорфеноксафосфины можно получить из фторборатов *о*-феноксифенилдиазония при их взаимодействии с трихлоридом фосфора и бромидом меди(I) и восстановлении образовавшегося продукта порошком алюминия. В результате получается *о*-феноксифенилхлорфосфин, который спонтанно циклизуется. 10-Арилфеноксафосфины получают аналогично, используя арилдихлорфосфины вместо трихлорида фосфора.



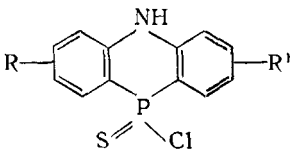
(123)

Строение феназарсиновой кислоты было подтверждено ее синтезом из 2-аминофенил-2-бромфениларсиновой кислоты (**352**) в условиях реакции Ульмана. Этот метод не получил широкого распространения из-за трудностей получения необходимых промежуточных соединений. Восстановление феназарсиновой кислоты до 5,10-дигидро-10-хлорфенарсазина действием диоксида серы в хлороводородной кислоте в присутствии каталитических количеств иода явилось дополнительным подтверждением строения этих соединений.

Нагреванием дифениламинов с тиофосфорилхлоридом при 180—200 °С получают 5,10-дигидро-10-хлорфенофосфазинсульфиды-10 (**353**). Они являются хлорангидридами так называемых тиофенофосфазиновых кислот и могут быть гидролизованы с образованием последних или превращены в амиды (10-аминозамещенные), сложные эфиры или тиоэфиры этих кислот.



(352)

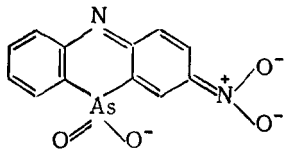


(353)

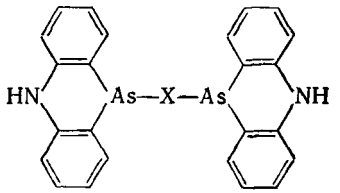
10-Алкил- и 10-арилзамещенные феноксарсина и 5,10-дигидрофенарсазина получают действием реагентов Гриньяра на 10-хлорзамещенные. Применение этого метода для синтеза других членов ряда не описано; 10-замещенные фосфорные аналоги получены иными путями. 10-Алкил- и 10-арилзамещенные при окислении пероксидом водорода могут быть превращены в 10-оксиды (иногда образуются гидраты или дигидроксисоединения), а при действии алкилгалогенидов получаются соли с кватернизованным атомом мышьяка или фосфора. Четвертичные соединения получаются также при действии реагентов Гриньяра на 10-алкил-5,10-дигидрофенарсазин-оксиды-10. При взаимодействии с хлором 10-метил- и 10-фенил-5,10-дигидрофенарсазин дают дихлориды, которые при нагревании превращаются в 5,10-дигидро-10-хлорфенарсазин.

Попытки синтеза производных 5,10-дигидро-5-метилфенарсазина или 5-метилфенарсазиновой кислоты были неудачны, однако 10-алкил- и 10-арил-5,10-дигидрофенарсазины могут быть подвергнуты

ацилированию или нитрозированию по атому азота. 5,10-Дигидрофенофосфазиноксид-10 при действии фенилизоцианата ацилируется по азоту. Большинство производных, имеющих заместители в бензольных кольцах, синтезированы из уже замещенных промежуточных соединений, но карбоновые кислоты получены окислением метильных групп в феноксафосфиновых кислотах, феноксарсинах и феноксарсиновых кислотах, а также в фенарсазинах. Феназарсиновая кислота и 5,10-дигидро-10-хлорфенарсазин могут нитроваться, причем образуются 2- и 4-нитросоединения, а также 2,8-динитрозамещенные. 2-Нитро- и 2,8-динитрофеназарсиновые кислоты дают интенсивно окрашенные динатриевые соли, что обусловлено возникновением хиноидных форм типа (**354**). Амины, получаемые восстановлением этих нитросоединений, также могут быть окислены в глубокоокрашенные хиноидные продукты. Ацилирование 10-метилфеноксарсина по Фриделю — Крафтсу приводит к 2-ацетил- и 2,8-диацетилзамещенным.



(**354**)

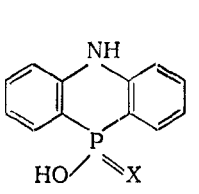


(**355**)

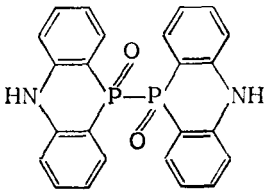
Химические свойства всех рассматриваемых групп соединений определяются химической природой атомов мышьяка или фосфора. Основные контуры химии фенарсазина определились уже к 1923 г. [88]. 5,10-Дигидро-10-хлорфенарсазин (**346**; X = As) при реакции с метоксидом натрия дает 10-метоксизамещенное, а со щелочью — 10-оксид (**355**; X = O). При взаимодействии этого оксида с сероводородом образуется сульфид (**355**; X = S), а при действии хлороводородной кислоты из него регенерируется хлорсодержащее соединение (**346**; X = As). Реакции этого оксида с карбоновыми кислотами, например с уксусной или муравьиной, приводят к 10-ацилзамещенным. Окисление соединения (**346**; X = As) пероксидом водорода или хлорамином Т дает феназарсиновую кислоту. Сообщение о получении незамещенного фенарсазина при нагревании 5,10-дигидро-10-метоксипроизводного (с отщеплением метанола) ошибочно; продуктом этого пиролиза является 5*H*-5′*H*-10,10′-бифенарсазин (**355**; вместо X простая связь), который получается также восстановлением соединения (**346**; X = As) или феназарсиновой кислоты с помощью фосфорноватистой кислоты [89]. Производные дигидрофенарсазина, например 10-хлор- или 10-формилзамещенные дают красное окрашивание при растворении в концентрированной серной кислоте или других сильных кислотах, а также при нагревании в муравьиной кислоте. Муравьиная кислота при этом окисляется до диоксида углерода, причем глубина окисления соответствует присоединению одного атома водорода к одной молекуле производного дигидрофенарсазина; окрашенные частицы, увеличивающие электропроводность раствора, являются, вероятно, ион-радикалами. Последние легко окисляются воздухом до оксида (**355**; X = O). Продолжительное нагревание производного дигидрофенарсазина с муравьиной кислотой вызывает разложение с образованием дифениламина и мышьяка. Бромирование 5, 10-дигидрофенарсазинов приводит к расщеплению гетероцикла с выделением мышьяка; обработка дигидрофенарсазинов сухим хлороводородом также сопровождается удалением мышьяка, причем 10-хлорзамещенное дает трихлорид мышьяка, а 10-алкил- и 10-арилзамещенные — алкил- или арилдихлорарсины, и это превращение рекомендуется как метод получения последних соединений.

10-Хлорфеноксарсин при обработке щелочью превращается в оксид, аналогичный соединению (**355**; X = O), атом хлора в 10-хлорфеноксарсине легко обменивается на бром, иод или тиоцианатогруппу при обработке его раствора бромидом, иодидом или тиоцианатом калия. Упомянутый оксид при действии сероводорода превращается в ди(феноксарсинил-10)сульфид и восстанавливается фосфорноватистой кислотой до 10,10′-бифеноксарсина.

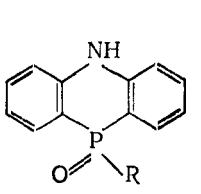
Гидролиз 5,10-дигидро-10-хлорфенофосфазина протекает иным путем; 10-гидроксизамещенное, которое может образоваться в первую очередь, изомеризуется во вторичный фосфиноксид (**348**), растворимый только в очень полярных растворителях. Он окисляется серой в уксусной кислоте до 10-гидрокси-5,10-дигидрофенофосфазинсульфида-10 (тиофенофосфазиновой кислоты) (**356**; X = S), а иодом или хлорамином Т в ДМФ — до 5*H*, 5′*H*-10,10′-бифенофосфазиндиоксида-10,10′ (**357**). Окисление путем продувки горячего раствора воздухом приводит к фенофосфазиновой кислоте (**358**; R = OH), довольно сильной кислоте, которая может ацилироваться по гидроксигруппе. Эта кислота действием тионилхлорида или пентахлорида фосфора может быть переведена в ее хлорангидрид (5,10-дигидро-10-хлорфенофосфазиноксид-10) (**358**; R = Cl), который обычным путем превращают в сложные эфиры (**358**; R = OAlk) или амиды (**358**; $R = NR^1R^2$).



(**356**)



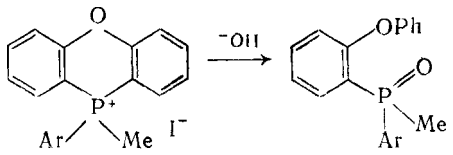
(**357**)



(**358**)

Феноксафосфиноксиды-10 (**349**), получаемые гидролизом 10-хлорфеноксафосфинов, очень легко превращаются в феноксафосфиновые кислоты (**350**). 2,8-Диметилзамещенное (**349**; R = Me) подвергается аутоокислению в процессе выделения из реакционной

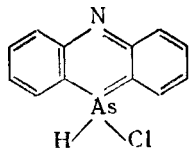
смеси, а 2,8-дихлор- и 2,8-дибромзамещенные растворяются в растворах гидроксида натрия или метоксида натрия с выделением водорода и образованием кислот (**350**; R = Cl или F) [90]. Обработка этих кислот тионилхлоридом приводит к 10-хлорфеноксафосфиноксидам-10, образующим при взаимодействии с реагентами Гриньяра 10-арилфеноксафосфиноксиды-10, восстановление которых трихлорсиланом приводит к 10-арилфеноксафосфинам. 2,8-Диметилфеноксафосфиновая кислота (**350**; R = Me) восстанавливается дифенилсиланом до вторичного фосфина, 2,8-диметилфеноксафосфина. 10-Арил-10-метилфеноксафосфонийиодиды при действии щелочи расщепляются с образованием *о*-феноксифенилфосфиноксидов (**359**) (схема 124).



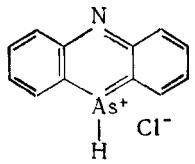
(124)

(**359**)

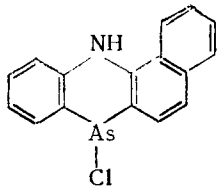
Для объяснения желтой окраски 5,10-дигидро-10-хлорфенарсазина и родственных соединений (например, бромзамещенного и сульфата) были предложены альтернативные структуры (**360**) или (**361**), в которых протон гетероцикла находится у пятивалентного атома мышьяка. Существенное подтверждение обычной структуры (**346**; X = As) дал рентгеноструктурный анализ, с помощью которого показано, что эта молекула не вполне копланарна и имеет изгиб вдоль оси N—As (диэдрический угол 169°), а связь As—Cl, которая лежит вне плоскости, имеет длину, близкую к длине связи As—Cl в дифенилхлорфосфине. Существование молекулярной асимметрии было показано получением двух (+)-бромкамфорсульфонатов с различным оптическим вращением из бензопроизводного (**362**). В ряду феноксарсина диэдрический угол более острый; соединения (**363**; R = Me, Et, Ph) были разделены на энантиомеры, имеющие значительную оптическую стабильность. Рацемизация протекает в процессе реакций, затрагивающих атом мышьяка, например при кватернизации действием метилиодида или окислении соединения (**363**; R = Ph) до 10-оксида, который, впрочем, был разделен на энантиомеры.



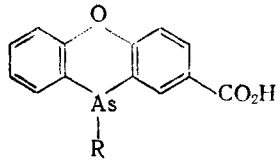
(**360**)



(**361**)



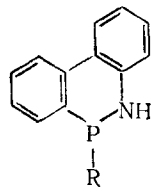
(**362**)



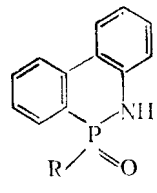
(**363**)

Производные фенарсазина и некоторых феноксарсинов, обладающие относительно слабым раздражающим действием, применяют в качестве пестицидов, фунгицидов, гербицидов, стабилизаторов поливинилхлорида и, особенно, агентов, используемых при окраске морских судов и препятствующих обрастанию днищ. С этими целями получены многие производные, главным образом, из 10-хлорзамещенных путем замены хлора на другие галогены, карбоксигруппы и остатки алифатических, ароматических и гетероциклических тиолов.

Известны немногие производные 5,6-дигидродибенз[*c*,*e*]-1,2-азофосфорина (**364**). Взаимодействие трихлорида фосфора с 2-аминобифенилом или замещенными 2-аминобифенилами приводит к 5,6-дигидро-6-хлордибензо[*c*,*e*]-1,2-азафосфоринам (**364**; R = Cl), которые очень чувствительны к влаге и гидролизуются с образованием 6-оксидов (**365**; R = H). С реагентами Гриньяра они дают 6-метил- и 6-арилзамещенные (**365**; R = Me или Ar). Стабильность этих соединений на воздухе, судя по разным данным, различна, но в растворе они легко окисляются до 6-оксидов (**365**; R = Me или Ar), которые устойчивы к действию разбавленной щелочи, но расщепляются кислотами с образованием 2′-амино-2-бифенилилфосфиновых кислот. При взаимодействии с метилиодидом соединений (**364**; R = Me, Ph) метильная группа присоединяется по атому фосфора. С помощью камфорсульфоновой кислоты удалось осуществить оптическое расщепление соединения (**365**; R = *n*-$Me_2NC_6H_4$); восстановление энантиомерных оксидов алюмогидридом лития приводит к оптически активным азафосфоринам, однако расщепление рацемического соединения (**364**; R = = *n*-$Me_2NC_6H_4$) оказалось невозможным из-за аутоокисления в растворе.



(**364**)



(**365**)

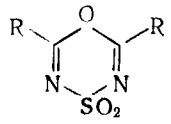
20.2.5. ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ТРЕМЯ И БОЛЬШИМ ЧИСЛОМ ГЕТЕРОАТОМОВ

Кроме циклических сложных эфиров, тиоэфиров и амидов оксикислот фосфора и мышьяка, существуют многочисленные другие шестичленные циклические системы с тремя и большим числом гетероатомов, которые обычно содержат азот, серу и кислород. В настоящее время возможности систематического рассмотрения таких циклических систем довольно ограниченны, но можно различать семейства, которые появились благодаря использованию новых реагентов, например хлорсульфонилизоцианата, и другие, синтез которых проводится методами, аналогичными методам получения более обычных гетероциклических систем, например бензотиадиазинов.

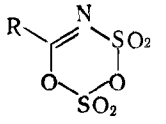
20.2.5.1. Оксатиадиазины

Присоединение триоксида серы к хлорциану приводит к хлорсульфонилизоцианату (**366**), хлорпиросульфонилизоцианату $ClSO_2OSO_2NCO$ и 2,6-дихлор-1,4,3,5-оксатиадиазиндиоксиду-4,4 (**367**; R = Cl). Соединение (**367**) является стабильным твердым веществом, которое при гидролизе водой дает сульфамид, а при нагревании разлагается на хлорциан и соединение (**366**) [91]. Ароматические нитрилы при взаимодействии с триоксидом серы превращаются в 1,3,2,4,5-диоксадитиазинтетраоксиды-2,2,4,4 (368), которые далее при реакции с нитрилами дают 1,2,3,5-оксатиадиазиндиоксиды-2,2 (**369**) и 1,4,3,5-оксатиадиазиндиоксиды-4,4 (**367**; R = Ar). Эти соединения различаются по продуктам гидролиза: из (**369**) получаются *N*-ацилбензамиды, а из (**367**; R = Ar) — ди(*N*-ароил)сульфамиды. Реакции арилцианатов с триоксидом серы приводят к продуктам (**369**; R = OAr), а полигалогенированные ацетонитрилы дают (**367**; $R = CCl_3$ и т. п.).

$ClSO_2NCO$

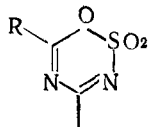


(**366**)



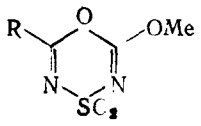
(**367**)

(**368**)

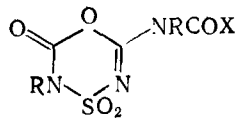


(**369**)

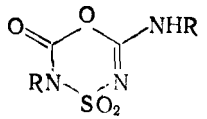
Продуктами реакций натриевой соли метоксикарбонилсульфамоилхлорида с ацетонитрилом или диметилцианамидом являются, соответственно, метоксипроизводные (**370**; R = Me) и (**370**; R = $= NMe_2$). При нагревании эти соединения разлагаются с образованием метил-*N*-сульфонилуретана $MeO_2C—N=SO_2$ [92].



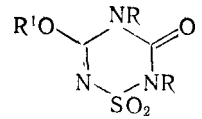
(**370**)



(**371**)



(**372**)



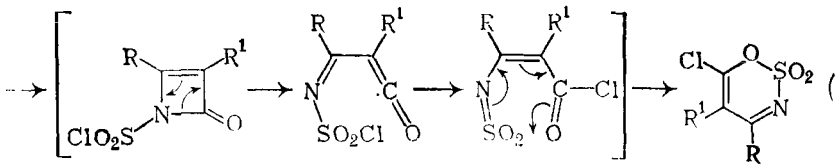
(**373**)

Взаимодействие алкилизоцианатов с хлорсульфонилизоцианатом (**366**) в присутствии кислот Льюиса, например хлорида олова(IV), приводит к карбамоилхлоридам (**371**; X = Cl), производным 2-амино-6-оксо-1,4,3,5-оксатиадиазиндиоксида-4,4. Эти соединения при действии формамида превращаются в соответствующие амины (**372**), а при осторожном взаимодействии со спиртом и пиридином — в уретаны (**371**; X = OR). При действии спиртов они превращаются в 5-алкокси-2,3-дигидро-3-оксо-4*H*-1,2,4,6-тиатриазиндиоксиды-1,1 (**373**).

20.2.5.2. Оксатиазины

Ацетилены, например гексин-3 или 1-этоксибутин-1, дают с хлорсульфонилизоцианатом (**366**) аддукты состава 1 : 1, представляющие собой 6-хлор-1,2,3-оксатиазиндиоксиды-2,2 (**374**; R = R^1 = = Et или R = OEt, R^1 = Et). Постулированный механизм этой реакции представлен на схеме (125). Атом хлора в соединении (**374**) замещается при реакции с тиофенолом и пиридином, причем образуется 6-фенилтиоаналог соединения (**374**), однако другие нуклеофилы обычно вызывают расщепление кольца; например, при действии водного раствора бикарбоната натрия образуется смесь продуктов, содержащая кетон, метанол и β-кетоэфир, а обработка метоксидом натрия дает полный эфир β-амино(*N*-сульфо)акриловой кислоты. Двойная связь C-4=N при действии алюмогидрида лития восстанавливается, после чего возможно алкилирование по атому азота действием метилиодида [93].

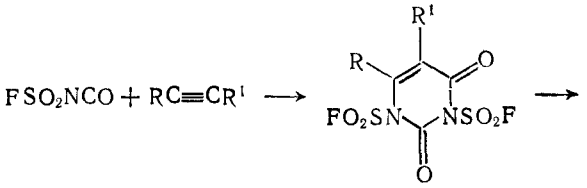
$RC{\equiv}CR^1$ + (**366**) ⟶



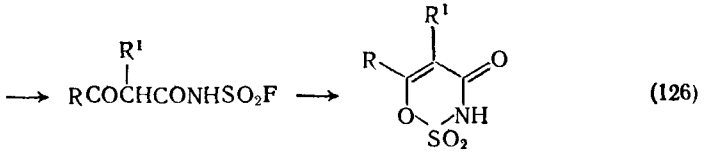
(**374**) (125)

Реакция фторсульфонилизоцианата с ацетиленами, например с бутином-2, протекает иначе — с образованием аддукта состава 2 : 1—5,6-диметил-1,3-дифторсульфонилурацила (**375**). Гидролиз этого соединения приводит к *N*-фторсульфонил-α-метилацетоацетамиду (**376**; R = R^1 = Me), который легко циклизуется, превращаясь в 5,6-диметил-4-оксо-3*H*-1,2,3-оксатиазиндиоксид-2,2 (**377**;

R = R¹ = Me) (схема 126). Родственные соединения, в частности 6-метилзамещенное (377; R = Me, R¹ = H), интересны как препараты, обладающие сладким вкусом [94]. Они являются сильными одноосновными кислотами, со щелочными металлами образуют стабильные нейтральные соли, устойчивые к гидролизу; однако соединение (377; R = Me, R¹ = H) в кипящей воде гидролизуется с образованием ацетона. Метилирование этих соединений диметилсульфатом приводит к *N*-метилзамещенным, но диазометан дает как *N*-, так и *O*-метильные производные. Взаимодействием с пентахлоридом фосфора получаются 4-хлор-1,2,3-оксатиадиазиндиоксиды-2,2 (378), в которых атом хлора может быть замещен на нуклеофилы. Предложено несколько альтернативных путей синтеза *N*-фторсульфонил-β-оксокарбоксамидов (376), в том числе реакции фторсульфонилизоцианата с кетонами, β-дикетонами, β-оксокарбоновыми кислотами и их эфирами, использовались также другие уходящие группы. Арилоксисульфонилизоцианаты ацилируют кетоны с образованием *N*-арилоксисульфонилацетоацетамидов, которые циклизуются, давая продукты типа (377); *трет*-бутилацетоацетат ацилируется хлорсульфонилизоцианатом (366), давая аналогичный интермедиат. Реакция (366) с енолизирующимися кетонами $RCOCH_2R^1$, у которых хотя бы одна из групп R и R^1 — арил, приводит как к соединениям (377), так и к 1,3-оксазиндионам-2,4 (379), если реакция проводится в эфире, но в дихлорметане образуется исключительно продукт взаимодействия с 2 моль изоцианата (366), производное оксазина (379).

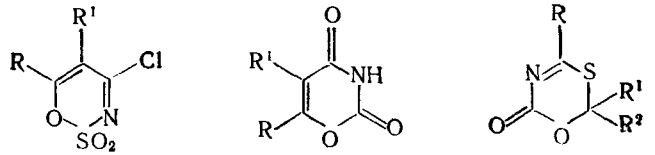


(375)



(376) (377)

(126)

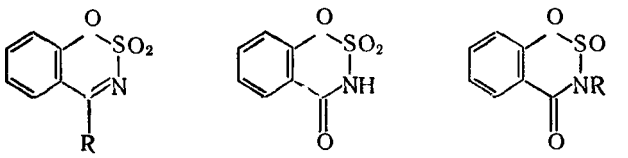


(378) (379) (380)

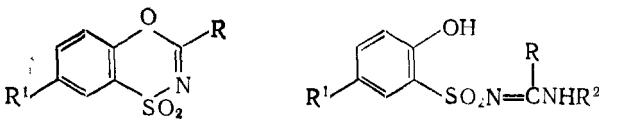
Конденсация тиокарбонилизоцианатов RCSNCO (R = EtO, Ph) с карбонильными соединениями R^1R^2CO (хлораль, бензальдегид, ацетон) приводит к 1,3,5-оксатиазинонам-6 (380).

20.2.5.3. Бензоксатиазины

1,2,3-Бензоксатиазиндиоксиды-2,2 (381; R = Me, Ph) получают сплавлением *o*-гидроксиарилкетонов с сульфамидом при 130—180 °C (ср. с получением 2,1,3-бензотиадиазиндиоксидов-2,2). 4-Оксосоединение (382) получают реакцией *o*-бензилоксибензойной кислоты с фторсульфонилизоцианатом, которая приводит к *N*-фторсульфонил-*o*-бензилоксибензамиду, последующим гидрогенолизом бензильной группы и, наконец, циклизацией с помощью гидроксида натрия. Соединение (382) имеет сладковато-горький вкус. Взаимодействие салициламида или салицилanилидов с тионилхлоридом дает 4-оксо-1,2,3-бензоксатиазиноксиды-2 (383; R = H, Ar). Они легко гидролизуются в присутствии кислот или оснований с регенерацией исходного амида.



(381) (382) (383)



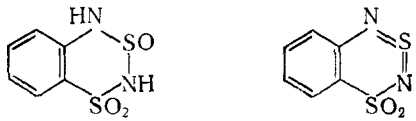
(384) (385)

Циклизация *N*-ацил-*o*-гидроксибензолсульфонамидов с помощью фосфорилхлорида приводит к 1,4,3-бензоксатиазиндиоксидам-4,4 (384). Они легко гидролизуются до исходных *N*-ацилсульфонамидов, а при действии аминов превращаются в *o*-гидроксибензолсульфониламидины (385).

20.2.5.4. Бензотиадиазины и бензотиатриазины

o-Аминобензолсульфонамид при реакции с *N*-сульфинил-*n*-толуолсульфонамидом или с *N*,*N*′-бис(*n*-толуолсульфонил)сульфурдиимидом дает 1,3,2,4-бензотиадиазинтриоксид-1,1,3 (386) и 2,4-дидегидро-1,3,2,4-бензодитиадиазиндиоксид-1,1 (387), соответственно

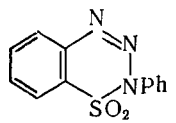
(ср. получение аналогичных бензотиадиазинов из антраниламида) [81].



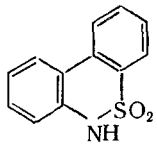
(386)

(387)

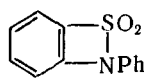
Диазониевая соль, получаемая из 2-аминобензолсульфонанилида при взаимодействии с ацетатом натрия превращается в 2-фенил-1,2,3,4-бензотиатриазиндиоксид-1,1 (388). Диазониевая соль регенерируется при действии разбавленных кислот, а обработка соединения (388) раствором гидроксида натрия и свежеосажденной медью приводит к дибензотиазиндиоксиду (389). Фотолиз бензотиатриазина (388) дает бензотиазет (390), который при термическом разложении превращается в фенотиазиндиоксид-5,5, а при фотолизе — в карбазол [95]. Описано применение соединения (388) и получаемых аналогично 2-алкил-1,2,3,4-бензотиатриазиндиоксидов-1,1 в качестве газообразующих агентов для производства микропористых резин и пластиков, а также как катализаторов полимеризации акрилонитрила и т. д. Описано также получение бензо-1,2,3,4-тиатриазиндиоксидов-1,1, аналогов хлоротиазида (бензотиадиазина), представляющих интерес в качестве диуретиков.



(388)



(389)



(390)

ЛИТЕРАТУРА

1. *D. Breslow and H. Skolnik*, 'Multi-Sulfur and Sulfur and Oxygen Five- and Six-Membered Heterocycles', part 2, ed. A. Weissberger, Wiley-Interscience. New York, 1966.
2. (a) *L. Mortillaro and M. Russo*, (б) *R. B. Silverman*, in 'Organic Selenium Compounds', ed. D. L. Klayman and W. H. H. Gunther, Wiley, New York, 1973.
3. *K. J. Irgolic*, 'The Organic Chemistry of Tellurium', Gordon and Breach, New York, 1974.
4. *A. Brändström*, Arkiv Kemi, 1951, **3**, 41 (Chem. Abs., 1951, **45**, 7574).
5. *W. E. Parham, I. Gordon, and J. D. Swalen*, J. Amer. Chem. Soc., 1952, **74**, 1824; *W. E. Parham, J. Heberling, and H. Wynberg*, ibid., 1955, 77, 1169.
6. *W. E. Noland and R. E. DeMaster*, Org. Synth., 52, 135.
7. *Y. Hayasi, H. Nakamura, and H. Nozaki*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, **46**, 667.
8. *W. E. Parham and J. D. Jones*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 1068.
9. *C. L. Deasy*, Chem. Rev., 1943, **32**, 173.
10. *F. Mauthner*, Ber., 1905, **38**, 1411.
11. *H. D. K. Drew*, J. Chem. Soc., 1926, 3054.
12. *R. L. McKee*, in 'Five- and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen', ed. R. H. Wiley, Wiley-Interscience, New York, 1962.

13. *J. Hamer*, '1,4-Cycloaddition Reactions', Academic Press, New York, 1967.
14. *T. K. Das Gupta, D. Felix, U. M. Kempe, and A. Eschenmoser*, Helv. Chim. Acta, 1972, **55**, 2198; *P. Gygax, T. K. Das Gupta, and A. Eschenmoser*, ibid., 2205.
15. *A. I. Meyers*, 'Heterocycles in Organic Synthesis', Wiley, New York, 1974.
16. *Z. Eckstein and T. Urbanski*, Adv. Heterocyclic Chem., 1963, **2**, 311.
17. *R. R. Schmidt*, Synthesis, 1972, 333.
18. *S. L. Meisel, J. J. Dickert, and H. D. Hartough*, J. Amer. Chem. Soc., 1956, **78**, 4782
19. *T. Urbański*, Synthesis, 1974, 613.
20. *R. R. Schmidt, D. Schwille, and U. Sommer*, Annalen, 1969, **723**, 111.
21. *G. Drefahl and H. H. Hörhold*, Chem. Ber., 1961, **94**, 1657.
22. *H. G. Viehe, V. Jäger, and F. Compernolle*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1969, **8**, 979.
23. *M. Ionescu and H. Mantsch*, Adv. Heterocyclic Chem., 1976, **8**, 83.
24. *W. Schäfer*, Progr. Org. Chem., 1964, **6**, 135.
25. *A. Butenandt, E. Biekert, and W. Schäfer*, Annalen, 1960, **632**, 143.
26. *H. Beecken and H. Musso*, Chem. Ber., 1961, **94**, 601.
27. *K. Venkataraman*, 'The Chemistry of Synthetic Dyes', Academic Press, New York, 1952.
28. *H. T. Howard and G. R. Ramage*, in 'Chemistry of Carbon Compounds', ed. E. H. Rodd, Elsevier, London, 1960, vol. IVc, p. 1535.
29. *H. Brockmann*, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe, 1960, **18**, 1.
30. *H. Hollstein*, Chem. Rev., 1974, 74, 625.
31. *A. Butenandt and W. Schäfer*, in 'Recent Progress in the Chemistry of Natural and Synthetic Colouring Matters', ed. T. S. Gore, B. S. Joshi, S. V. Sunthankar, and B. D. Tilak, Academic Press, New York, 1962, p. 13.
32. *H. Beecken, E. M. Gottschalk, U. von Gizycki, H. Krämer, D. Maassen, H.-G. Matthies, H. Musso, C. Rathjen, and U. J. Záhorszky*, Angew. Chem., 1961, **73**, 665.
33. *R. L. Mital and S. K. Jain*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 1875.
34. *G. W. Stacy*, in 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1961, vol. 7, p. 797.
35. *R. Gompper and F. Towae*, Synthesis, 1975, 522
36. *D. Martin and A. Weise*, Chem. Ber., 1967, **100**, 3736.
37. *R. R. Schmidt*, Chem. Ber., 1965, **98**, 334.
38. *R. C. Elderfield and E. E. Harris*, in 'Heterocyclic Compounds', ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1957, vol. 6, p. 601.
39. *G. R. Ramage, E. H. Rodd, and J. K. Landquist*, in 'Chemistry of Carbon Compounds', vol. IVc, ed. E. H. Rodd, Elsevier, London, 1960.
40. *T. R. Williams and D. J. Cram*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 7333.
41. *F. Asinger and M. Thiel*, Angew. Chem., 1958, **70**, 667.
42. *P. G. Sammes*, Chem. Rev., 1976, **76**, 113.
43. *E. N. Cain and R. N. Warrener*, Austral. J. Chem., 1970, **23**, 51.
44. *R. R. Schmidt and M. Dimmler*, Chem. Ber., 1975, **108**, 6.
45. *F. Asinger, H. Offermanns, and D. Neuray*, Annalen, 1970, **739**, 32; *F. Asinger, A. Saus, H. Offermanns, D. Neuray, and K. H. Lim*, Monatsh., 1971, **102**, 321.
46. *H. Hückstädt and K. H. Mayer*, Synthesis, 1970, 183.
47. *C. R. Johnson and C. B. Thanawalla*, J. Heterocyclic Chem., 1969, **6**, 247.
48. *C. R. Rasmussen*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 1554.
49. *B. Loev and K. M. Snader*, J. Heterocyclic Chem., 1967, **4**, 403.
50. *D. Bourgoin-Legay and R. Boudet*, Bull. Soc. chim. France, 1969, 2524.
51. *H. Böshagen, W. Geiger, H. Hulpke, and C. Wünsche*, Chem. Ber., 1971, **104**, 3757.
52. *M. Wilhelm and P. Schmidt*, J. Heterocyclic Chem., 1969, **6**, 635.
53. *W. Friedrich, F. Kröhnke, and P. Schiller*, Chem. Ber., 1965, **98**, 3804.
54. *G. Pagani*, Gazzetta, 1967, **97**, 1804.
55. *R. H. Prasad*, J. Medicin. Chem., 1969, **12**, 290.
56. *B. L. Kaul*, Helv. Chim. Acta, 1974, **57**, 2664.

57. *S. P. Massie*, Chem. Rev., 1954, **54**, 797.
58. *C. Bodea and I. Silberg*, Adv. Heterocyclic Chem., 1968, 9, 321.
59. *E. Schenker and H. Herbst*, Progr. Drug Res., 1963, 5, 269.
60. *W. E. Truce, E. M. Kreider, and W. W. Brand*, Org. Reactions, 1970, **18**, 99.
61. *J. I. G. Cadogan, S. Kulik, C. Thomson*, and M. J. Todd, J. Chem. Soc. (C), 1970, 2437.
62. *J. Daneke and H. W. Wanzlick*, Annalen, 1970, **740**, 52.
63. *A. Lawson and R. B Tinkler*, Chem. Rev., 1970, **70**, 593.
64. *A. Etienne, A. Le Barre, and J. P. Giorgetti*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 985, 2361; 1974, 1395.
65. *J. Geevers and W. P. Trompen*, Rec. Trav. chim., 1974, **93**, 270.
66. *G. Pagani*, J. C. S. Perkin I. 1974, 2050.
67. *H. Beyer*, Z. Chem., 1969, **9**, 361.
68. *H. Beyer, H. Honeck, and L. Reichelt*, Annalen, 1970, **741**, 45.
69. *R. R. Schmidt and H. Huth*, Tetrahedron Letters, 1975, 33.
70. *J. Goerdeler and D. Wobig*, Annalen, 1970, **731**, 120.
71. *J. Goerdeler and H. Lädke*, Chem. Ber., 1970, **103**, 3393.
72 *J. E. Oliver and A. B. De Milo*, J. Heterocyclic Chem., 1971, **8**, 1087.
73. *E. Fanghänel*, J. prakt. Chem., 1976, **318**, 127.
74. *K. Hasegawa and S. Hirooka*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1972, **45**, 1567.
75. *E. Schlittler, G. De Stevens, and L. Werner*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1962, 1, 235.
76. *L. Raffa, M. Di Bella, M. Melegari, and G. Vampa*, Il Farmaco Ed. Sci., 1962, 17, 320, 331.
77. *G. Kresze, C. Seyfried, and A. Trede*, Annalen, 1968, **715**, 223.
78. *A. W. Wagner and G. Reinöhl*, Annalen, 1964, **675**, 189.
79. *E. Cohnen and J. Mahnke*, Chem Ber., 1972, **105**, 757; 1973, **106**, 3368.
80. *A. J. Elliott, P. D. Callaghan, M. S. Gibson, and S. T. Nemeth*, Canad. J. Chem., 1975, 53, 1484.
81. *H. Grill and G. Kresze*, Annalen, 1971, **749**, 171
82. I. C. I Ltd., Brit. Pat 1 350 277/1974 (Chem. Abs., 1974, **81**, 25669).
83. *F. G. Mann*, 'The Heterocyclic Derivatives of Phosphorus, Arsenic, Antimony, and Bismuth, 2nd edn, Wiley-Interscience, New York, 1970.
84. *S. Samaan*, Tetrahedron Letters, 1974, 3927.
85. *A. Naaktgeboren, J. Meijer, P. Vermeer, and L. Brandsma*, Rec. Trav. chim., 1975, **94**, 92.
86. *M. H. Mebazaa and H. Simalty*, Tetrahedron Letters, 1972, 4363.
87. *R. N. Jenkins and L. D. Freedman*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 766.
88. *H. Wieland and W. Rheinheimer*, Annalen, 1923, **423**, 1.
89. *H. Vermeer, R. Lourens, and F. Bickelhaupt*, Tetrahedron, 1975, 31, 2529.
90. *J. Granoth, A. Kalir, Z. Pelah, and E. D. Bergmann*, Tetrahedron, 1970, **26**, 813.
91. *R. Graf*, Chem. Ber., 1956, **89**, 1071.
92. *E. M. Burgess and W. M. Williams*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 1249.
93. *E. J. Moriconi and Y. Shimakawa*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 196.
94. *K. Clauss and H. Jensen*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 869.
95. *M. S. Ao and E. M. Burgess*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 5298.

20.3. ПРОЧИЕ СИСТЕМЫ С НЕСКОЛЬКИМИ РАЗНЫМИ ГЕТЕРОАТОМАМИ

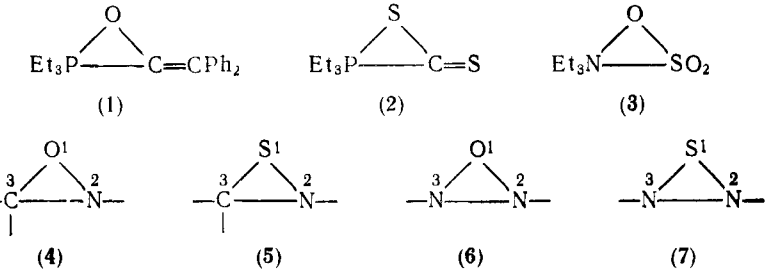
Дж. К. ЛАНДКВИСТ (formerly of ICI Pharmaceutical Division, Alderley Park, Cheshire)

Большинство циклических соединений с характерными «гетероциклическими» свойствами имеют пяти- и шестичленные циклы. Соединения с меньшими циклами интересны как напряженные системы, часто проявляющие высокую реакционную способность.

С увеличением размеров кольца гетероциклы становятся все больше похожими на ациклические соединения с аналогичными функциональными группами, однако в семи- и восьмичленных циклах все еще могут быть обнаружены эффекты пространственной сближенности и стерических препятствий, а значительно большие кольца циклических пептидов и депсипептидов часто проявляют интересные трансаннулярные взаимодействия.

20.3.1. ТРЕХЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

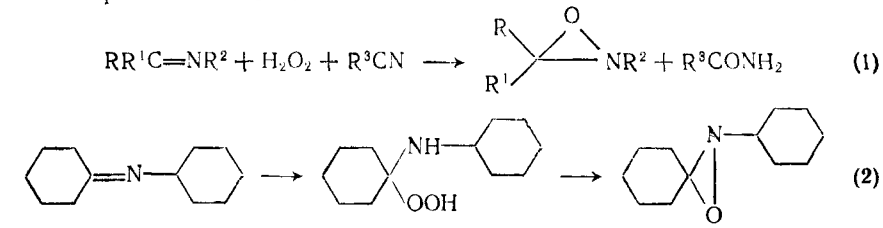
В старой литературе ряду соединений структуры с трехчленным циклом были приписаны без доказательства. Например, аддуктам триэтилфосфина с дифенилкетоном и с сероуглеродом было приписано строение фосфирана (**1**) и тиафосфирана (**2**), а аддукт триэтиламина с триоксидом серы представляли как оксатиазиридин (**3**), хотя очевидно, что для этих соединений возможны диполярные ациклические структуры. Много позже были описаны трехчленные циклы, содержащие несколько различных гетероатомов, структура которых была хорошо подтверждена. К системам, содержащим один атом углерода, относятся оксазиридины (**4**) и тиазиридины (**5**). Некоторые соединения, не содержащие углерода в цикле, скорее можно рассматривать как неорганические. К таким соединениям относятся оксадиазиридины (**6**) и тиадиазиридины (**7**).



20.3.1.1. Оксазиридины (оксазираны) [1—3]

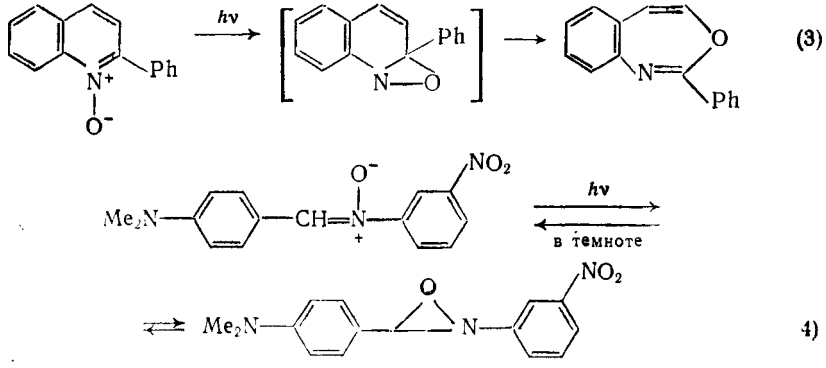
Оксазиридины были впервые выделены в 1952 г., хотя в более старой литературе такое строение иногда приписывалось нитронам. Первым и наиболее общим методом их получения было окисление иминов (шиффовых оснований) органическими пероксикислотами, например безводной перуксусной кислотой, пероксифталевой или *м*-хлорпербензойной кислотой. Другим удобным методом является использование пероксида водорода в присутствии нитрила (схема 1); реакцию можно проводить в водном или водно-спиртовом растворе. Добавление 95 %-ного пероксида водорода к шиффовым основаниям в безводном эфире приводит к гидропероксиаминам, например (8), которые при нагревании в инертном растворителе

при 80 °С дегидратируются до оксазиридинов (схема 2). Оксазиридины получали также окислением иминов, образующихся из альдегидов и кетонов, циклических иминов (например, 1-пирролинов), а также иминоэфиров; иминоэфиры превращаются в 3-алкоксиоксазиридины. Окисление озоном протекало с низкими выходами, и этот метод не нашел широкого применения. Оксазиридины получаются при озонолизе олефинов в присутствии первичных аминов или аммиака при низких температурах (—20 °С); реакция протекает через гидропероксиамины; использование этого способа ограничено из-за взрывоопасности.



(8)

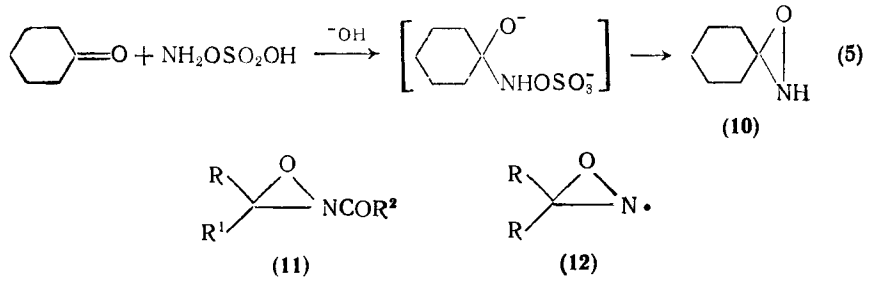
При облучении нитронов УФ-светом происходит их изомеризация в оксазиридины, которые получаются с удовлетворительными и хорошими выходами. Образование оксазиридиновых циклов было постулировано как первая стадия фотолиза многих гетероароматических *N*-оксидов, однако продукты, которые удавалось выделить, были результатом последующих перегруппировок (см., например, схему 3) [4]. Фотохимический метод позволяет выделять оксазиридины, слишком неустойчивые для получения другими методами, например соединение (**9**), которое при стоянии в течение нескольких часов превращается в исходный нитрон (схема 4).



(9)

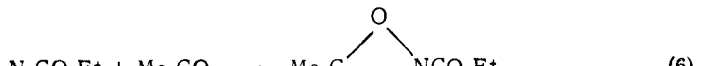
Еще один метод основан на реакции альдегидов или кетонов с гидроксиламин-*O*-сульфокислотами в щелочном растворе (схема 5). Применяется также и *N*-хлорметиламин. Этот метод позволяет получать незамещенные по азоту оксазиридины, например

соединение (**10**). Такие соединения обычно нестойки, но при обработке хлорангидридами или ангидридами карбоновых кислот, фенилизоцианатом или циановой кислотой они превращаются в значительно более устойчивые 2-ацилоксазиридины (**11**). Окислением соответствующих иминов были получены 3,3-дифенилоксазиридин и 3,3-ди-*трет*-бутилоксазиридин, которые далее окислялись диоксидом свинца с образованием долгоживущих оксазиридинильных радикалов (**12**; R = Ph, *трет*-Bu).



(10) (11) (12)

Фотолиз этилазидоформиата в ацетоне приводит в результате присоединения промежуточно образующегося нитрена к 3,3-диметил-2-этоксикарбонилоксазиридину (**13**) (схема 6); в циклогексаноне реакция протекает иным путем и оксазиридин не образуется.

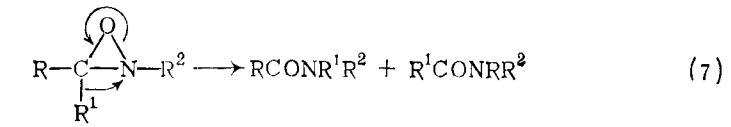


(13)

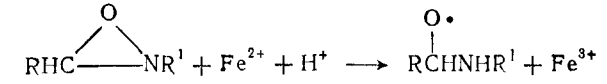
Несимметрично замещенные по атому углерода оксазиридины имеют асимметрический атом углерода, и частичное разделение 2-бутил-3-изобутил-3-метилоксазиридина на оптические изомеры при стереоселективном окислении его в присутствии бруцина является доказательством циклического строения этих соединений. Оксазиридины с хиральностью, обусловленной только асимметрией при трехковалентном атоме азота, были получены окислением иминов оптически активными пероксикислотами, например (+)-пероксикамфорной кислотой. Окисление пероксикислотами иминов, полученных из оптически активных аминов, дало высокие оптические выходы диастереомеров, что свидетельствует о хиральности как при атоме азота, так и в углеродной цепи исходного амина.

Оксазиридины являются источниками активного кислорода, выделяющими иод из иодида калия, и могут быть определены иодометрически; многие оксазиридины можно очистить перегонкой, однако рекомендуется обращаться с ними так же осторожно, как с органическими пероксидами. Третичные фосфины восстанавливают их до исходных иминов, а в результате упомянутой выше реакции с

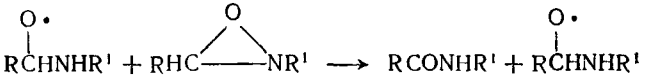
бруцином образуется бруцин-*N*-оксид. Цикл оксазиридинов неустойчив, при стоянии или нагревании они превращаются в нитроны, но при наличии *трет*-алкильных заместителей у атома азота стабильность обычно повышается. Пиролиз при 200—300 °С в паровой фазе приводит к расщеплению связи N — O и миграции алкильной группы или атома водорода от углерода к азоту, в результате чего получаются амиды (схема 7) В случае спирооксазиридинов, образующихся из циклогексаиона, эта реакция приводит к расширению цикла и образованию капролактама. Конверсия оксазиридинов в амиды катализируется солями железа(II) и протекает даже в водном растворе при комнатной температуре. Предполагают, что под действием иона Fe^{2+} генерируется *O*-центрированный радикал, который участвует в цепной реакции (схемы 8, 9). Если при атоме углерода оксазиридина имеются два заместителя, то *O*-центрированный радикал должен разлагаться с образованием амида и отщеплением алкильного радикала, который может димеризоваться, диспропорционироваться или отрывать атом водорода от *N*-алкильной группы другой молекулы оксазиридина, начиная таким образом другую цепную реакцию и приводя к аммиаку и кетону в качестве конечных продуктов. *O*-Центрированный радикал из оксазиридина может также отрывать водород и разлагаться до кетона и неустойчивого имина (схема 10). Через такие же радикальные цепные реакции большей частью протекает и термический распад оксазиридинов при более высоких температурах в жидкой фазе, причем образуются кетоны, аммиак и небольшие количества амидов.



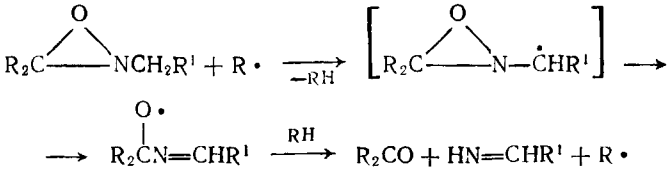
(7)



(8)

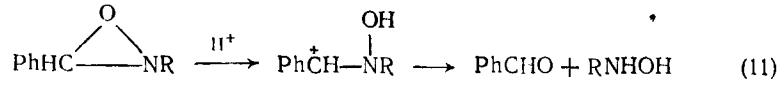


(9)

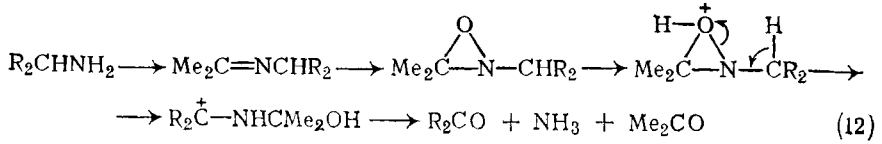


(10)

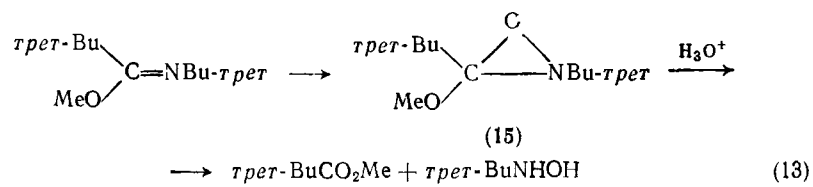
Кислотный гидролиз оксазиридинов может протекать двумя путями. 3-Арильные производные, которые при расщеплении связи С—О могут образовывать резонансно стабилизированный бензилкарбениевый ион (**14**), гидролизуются до ароматических альдегидов и гидроксиламинов (схема 11). Эта реакция была предложена в качестве препаративного пути превращения аминов, например аминокислот, в соответствующие гидроксиламины. 3-Алкилоксазиридины подвергаются расщеплению по связи N—O с миграцией водорода или алкильной группы от заместителя в положении 2 к азоту; последующий гидролиз приводит к кетонам и аммиаку (или аминам). Таким образом, амины могут быть превращены в альдегиды или кетоны конденсацией с ацетоном, последующим окислением в оксазиридин и кислотным гидролизом последнего (схема 12). Щелочной гидролиз оксазиридинов с α-водородным атомом у заместителя в положении 2 приводит к карбонильным соединениям и аммиаку, образующемуся с количественным выходом, а оксазиридины с третичными алкильными заместителями при атоме азота устойчивы к действию щелочи. 3-Алкоксиоксазиридины (**15**) устойчивы к водной щелочи, но гидролизуются кислотой, образуя гидроксиламины и эфиры (схема 13).



(11)



(12)

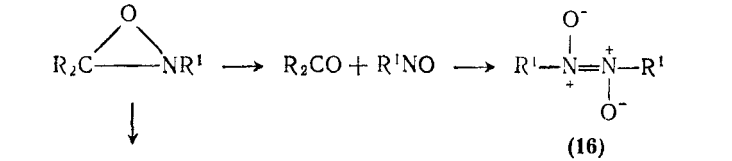


(13)

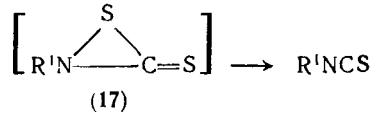
Восстановление оксазиридинов алюмогидридом лития обычно приводит к исходному имину, но 2-(1,1,3,3-тетраметилбутил-1)оксазиридин восстанавливается до метил(1,1,3,3-тетраметилбутил-1)амина. Гидрирование до аминов может быть осуществлено водородом над платиновым катализатором. Обработка оксазиридинов содержащими серу нуклеофилами (тиомочевиной, тиоцианатом калия, метилксантогенатом калия или трифенилфосфинсульфидом) в условиях, при которых можно ожидать образования тиазиридинов, приводит к образованию исходных иминов и серы.

При многих других реакциях оксазиридинов происходит расщепление молекулы и взаимодействие только одного фрагмента с реагентом. Окисление, например перуксусной кислотой, представляет собой хороший препаративный способ получения нитрозоалканов,

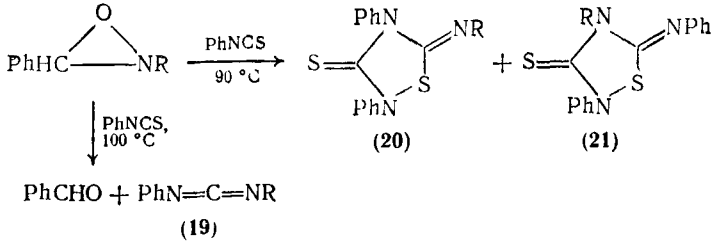
которые выделяются в виде *транс*-димеров (16). Взаимодействие оксазиридинов с сероуглеродом приводит с количественным выходом к изотиоцианатам, возможно, через тиазиридиновый интермедиат (17) (схема 14). Гетерокумулены, например дифенилкетен и дифенилкарбодиимид, образуют продукты, в молекулу которых от оксазиридина входит только атом азота и заместитель в положении 2. Однако изоцианаты реагируют с оксазиридинами с образованием оксадиазолидинонов (18). При взаимодействии фенилизотиоцианата с 3-фенилоксазиридинами при 100 °C образуются бензальдегид и карбодиимиды (19) или продукты их разложения; при 90 °C получаются тиадиазолинтионы (20) и (21) (схема 15).



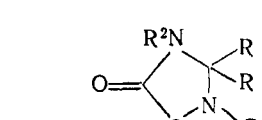
(16) (14)



(17)

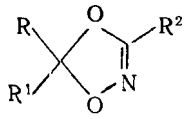


(20) (21) (15)

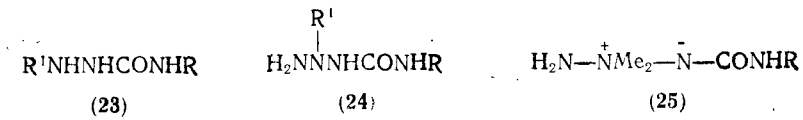


(19)

(18)



(22)



(23) (24) (25)

2-Ацилоксазиридины при нагревании претерпевают расширение цикла с образованием 1,3,4-диоксазолов (22). Они являются мощными аминирующими агентами и, как показано для соединения

(11; R = Ph, R^1 = H, R^2 = NHR) [5], превращают амины в ацилгидразины, например в соединения типа (23), а гидразины — в триазаны (24) или триазаниевые бетаины (25).

20.3.1.2. Оксадиазиридины

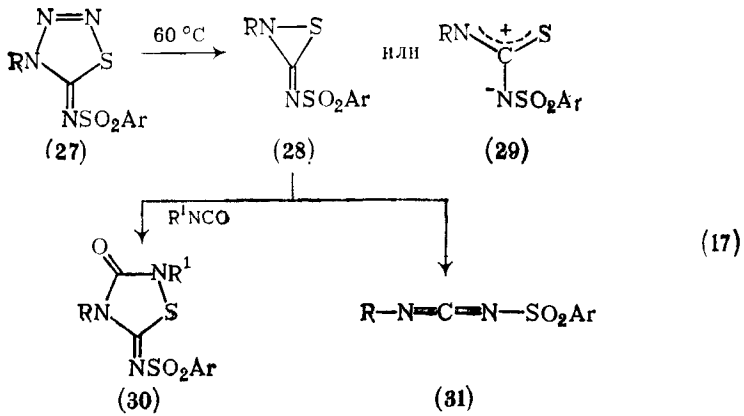
Циклическая система оксадиазиридина изучена мало, впервые образование соединения этого типа было доказано в 1967 г., хотя 2,3-диарилоксадиазиридины были постулированы как интермедиаты при протекающей в сильной кислоте перегруппировке азоксибензолов в 4-гидроксиазобензолы по Валлаху. Охарактеризованные оксадиазиридины являются 2,3-диалкилзамещенными (26), они получаются при фотоизомеризации алифатических азоксисоединений (схема 16). У них отсутствует поглощение в УФ-области спектра, характерное для азоксисоединений. Термически они менее устойчивы, чем оксазиридины, и легко превращаются в смесь *цис*- и *транс*-форм исходных азоксисоединений. Оксадиазиридины не реагируют с диполярофилами и устойчивы в воде. Они окисляют иодид-ион, а скорость раскрытия цикла возрастает под влиянием кислот. Восстановление соединения (26; R = *н*-Bu) алюмогидридом лития при 20 °C приводит к азобутану, но в тех же условиях в случае *трет*-бутильного аналога реакция не идет. Метиллитий восстанавливает оксадиазиридин (26; R = *н*-Bu) до азобутана и бутилгидразона масляного альдегида.



(26) (16)

20.3.1.3. Тиазиридины

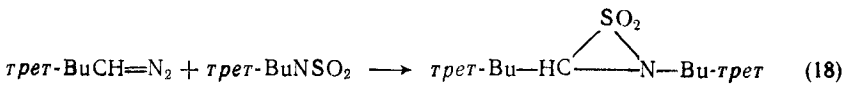
Промежуточное образование тиазиридинов было постулировано для объяснения ряда фотохимических реакций, деоксигенирования оксазиридинов серусодержащими нуклеофилами и других превращений, но простые тиазиридины выделены не были. Термическое разложение при 60 °C 4-алкил-5-арилсульфонилиминотиатриазолинов (27) (образующихся из алкилазидов и арилсульфонилизотиацианатов) дает нестабильные интермедиаты, которыми могут быть тиазиридиновые имины (28) или диполярные соединения (29) (схема 17). Они могут захватываться илидами фосфора, гетерокумуленами (изоцианатами, изотиоцианатами, кетенами или карбодиимидами) или енаминами, образуя продукты с пятичленным циклом, например соединение (30), но в отсутствие таких реагентов они разлагаются с образованием арилсульфонилкарбодиимидов (31) [6].



(17)

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

2,3-Ди-*трет*-бутилтиазиридиндиоксид-1,1 (**32**) синтезирован при реакции 2,2-диметилдиазопропана с *N*-сульфониламином (**33**), полученным *in situ* из *трет*-бутилсульфамоилхлорида и триэтиламина (схема 18). Этот диоксид образует бесцветные кристаллы и количественно разлагается при 60—80 °С на диоксид серы и азометин *трет*-BuCH=NBu-*трет*. Титрование хлорной кислотой в уксусной кислоте приводит к перхлорату этого азометина [7].

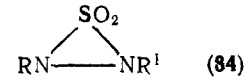


(18)

(33) (82)

20.3.1.4. Тиадиазиридииы

При окислении натриевой соли *N,N'*-ди-*трет*-бутилсульфамида *трет*-бутилгипохлоритом получается 2,3-ди-*трет*-бутилтиадиазиридиндиоксид-1,1 (**34**; R = R¹ = *трет*-Bu). Он достаточно устойчив по отношению к разбавленным кислотам и щелочам, но медленно гидролизуется влагой воздуха с образованием гидросульфата 1,2-ди-*трет*-бутилгидразина. *трет*-Бутилгипохлорит быстро превращает диоксид в 2,2-диметил-2,2-азопропан, под действием хлора эта реакция проходит медленно. Нагревание при 80 °С в бензоле приводит к выделению диоксида серы и образованию азосоединения. Подобным путем были получены и некоторые родственные соединения: (**34**; R = R¹ = 1,1,3,3-тетраметилбутил-1 или адамантил) и (**34**; R = 1,1,3,3-тетраметилбутил-1, R¹ = *трет*-Bu). Соединения с большими алкильными заместителями термически более стойки. Известно образование аддукта реакции Дильса — Альдера из диоксида (**34**; R = R¹ = *трет*-Bu) и 1,3-дифенилизобензофурана. Диадамантильное производное количественно окисляет иодид калия с регенерацией сульфамида. Другие восстанавливающие агенты (тиофенол, водород над палладием, реагенты Гриньяра) регенерируют исходный сульфамид, но при восстановлении алюмогидридом лития образуется как азосоединение, так и сульфамид, а при действии фениллития отщепляется диоксид серы с образованием азосоединения.



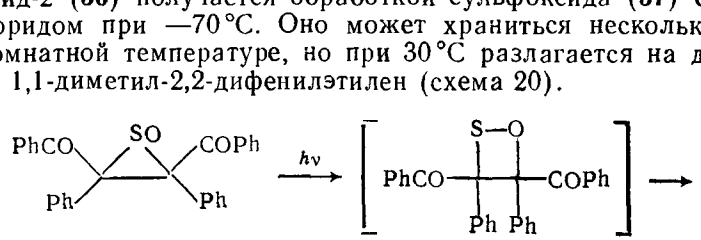
(34)

20.3.2. ЧЕТЫРЕХЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Хотя четырехчленные циклы менее напряжены, чем трехчленные, их обычно сложнее синтезировать. Это связано с трудностью придания цепочке из четырех атомов конформации, благоприятной для замыкания цикла, если нет особых стерических или электронных ограничений, которые могут уменьшаться в циклической системе. Многие синтезы четырехчленных циклов основаны на реакциях [2 + 2]-циклоприсоединения [8], и специфической особенностью химии этих циклов являются процессы [2 + 2]-циклореверсии — расщепление на фрагменты, часто противоположные парам, использованным при синтезе. В названиях четырехчленных циклов суффикс-етидин указывает на насыщенное кольцо, содержащее азот, а -етан — на насыщенное кольцо, не содержащее азота; для ненасыщенных циклов применяется суффикс -ет.

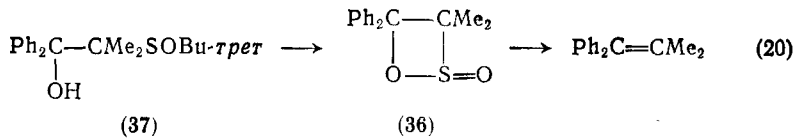
20.3.2.1. Оксатиетаны

Все известные в настоящее время соединения, имеющие в четырехчленном кольце атомы кислорода и серы, являются 1,2-оксатиетанами. Эта циклическая система неустойчива, и не выделено ни одного 1,2-оксатиетана с двухвалентной серой, хотя для объяснения фотолитического распада 2,3-дибензоил-2,3-дифенилтиираноксида-1 было сделано предположение о промежуточном образовании структуры (**35**) (схема 19). Некоторые очень неустойчивые 1,2-оксатиетаноксиды-2 (β-сультины) были получены при действии *N*-хлорсукцинимида на β-гидроксиалкил-*трет*-бутилсульфоксиды, а более устойчивое соединение 3,3-диметил-4,4-дифенил-1,2-оксатиетаноксид-2 (**36**) получается обработкой сульфоксида (**37**) сульфурилхлоридом при —70 °С. Оно может храниться несколько дней при комнатной температуре, но при 30 °С разлагается на диоксид серы и 1,1-диметил-2,2-дифенилэтилен (схема 20).



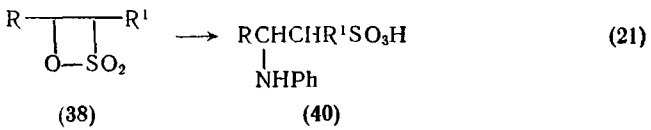
(85)

(19)

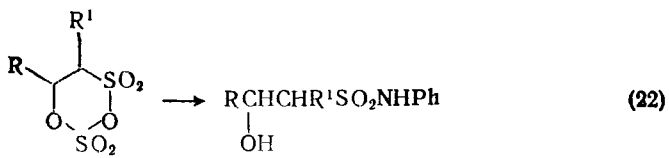


(37) (36) (20)

1,2-Оксатиетандиоксиды-2,2 (β-сультоны) хорошо изучены. Их получают присоединением олефинов к триоксиду серы, активность которого регулируется его применением в виде аддуктов с диоксаном или пиридином. Получаемое из стирола 4-фенилзамещенное очень лабильно, значительно более стабильны полифторпроизводные, получаемые из фторированных олефинов [10]. Присоединение триоксида серы к *цис*- и *транс*-бутенам-2 является стереоспецифичным и приводит к *цис*- и *транс*-3,4-диметил-1,2-оксатиетандиоксидам-2,2. Это как будто указывает на то, что рассматриваемая реакция является циклоприсоединением. Однако обычно предполагается, что процесс протекает через полярный интермедиат с открытой цепью, так как могут также образоваться аддукты составов 1 : 2 и 2 : 1, 1,2-оксатиандиоксиды-2,2 и 1,3-диокса-2,4-дитиантетраоксиды-2,2,4,4. Так, додецен-1 и додецен-2 реагируют с триоксидом серы в диоксане с образованием продуктов (**38**; $R = C_{10}H_{21}$, $R^1 = H$ или $R = C_9H_{19}$, $R^1 = Me$) и (**39**; $R = C_{10}H_{21}$, $R^1 = H$ или $R = C_9H_{19}$, $R^1 = Me$), по-разному реагирующих с анилином (схемы **21**, **22**): в соединениях (**38**) расщепляется связь C-4—O и образуются β-анилиноалкансульфоновые кислоты (**40**; $R = C_{10}H_{21}$, $R^1 = H$ или $R = C_9H_{19}$, $R^1 = Me$), а в продуктах (**39**) разрывается связь S—O и образуются β-гидроксиалкансульфонанилиды (**41**; $R = C_{10}H_{21}$, $R^1 = H$ или $R = C_9H_{19}$, $R^1 = Me$).



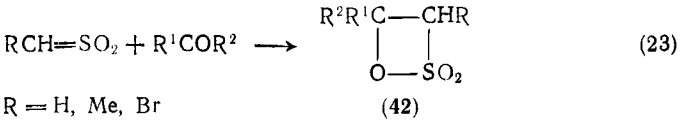
(38) (40) (21)



(39) (41) (22)

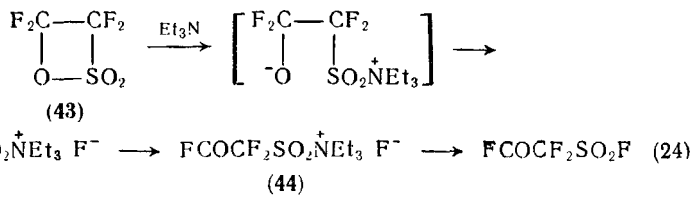
Вторым методом получения β-сультонов является присоединение сульфена (полученного *in situ* из алкансульфонилхлорида и триэтиламина) к пергалогенированному карбонильному соединению, например к хлоралю, а также к пента- или гексагалогенацетонам (схема 23). β-Сультоны не образуются, если имеются стерические препятствия атаке по карбонильной группе, как, например, в случае бромаля, гексахлорацетона или α,α,α-трифторацетофенона [11]. Гидролизом сультона (**42**; $R = R^1 = H$, $R^2 = CCl_3$)

получен 2-гидрокси-3,3,3-трихлорпропансульфонат натрия, синтезированный также другим методом. При аминолизе соединения (**42**; $R = R^1 = H$, $R^2 = CCl_3$), например аммиаком или морфолином, расщепляется связь O—S и образуется гидроксипропансульфонамид. Однако в случае негалогенированных β-сультонов, например (**38**; R, R^1 = Alk, H или R = Ph, R^1 = H), такие нуклеофилы, как анилин, пиридин или метанол, атакуют атом углерода в положении 4.



R = H, Me, Br (**42**) (23)

У перфтор- и хлорфтор-β-сультонов происходит раскрытие цикла по связи O—S, но оно осложнено очень легким выбросом фторид- или хлорид-иона от β-углеродного атома; этот ион может далее атаковать образующийся при расщеплении цикла положительный центр. Так, под действием триэтиламина происходит каталитическая изомеризация сультона (**43**) в дифтор(фторсульфонил)ацетилфторид (**44**) (схема 24). С другими нуклеофилами (вода, спирты, амины, тиоцианат-ион) эта перегруппировка сопровождается взаимодействием ацилфторида с нуклеофилом. Описанная выше изомеризация сультона (**43**) в ацилфторид (**44**) происходит и при длительном нагревании. 3,4,4-Трифтор-3-трифторметил-1,2-оксатиетандиоксид-2,2 изомеризуется во фторсульфонилацилфторид в результате нагревания под давлением в течение 1 ч при 150—160 °C. Очень легко с образованием стирол-β-сульфокислоты протекает термическая изомеризация сультона (**38**; R = Ph, R^1 = H).



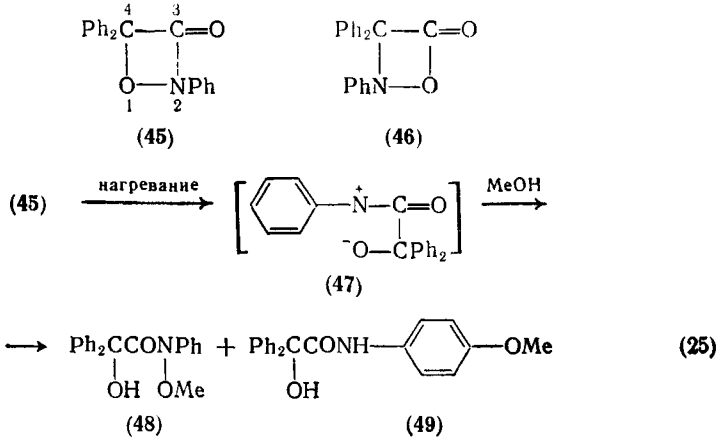
(**43**) (**44**) (24)

При действии нитрозилхлорида на сультон (**43**) расщепляется связь C-3—S, причем получаются $CF_2=CFOSO_2Cl$ и нитрозилфторид. Этилен реагирует с этим сультоном с образованием этилен-1,1-дисульфокислоты и тетрафторэтилена. Возможно, что интермедиатом в этой реакции является образующийся из этилена лабильный β-сультон.

Полифторсультоны предложено использовать, например, в качестве стабилизаторов жидкого триоксида серы (из-за их чувствительности к влаге) или как интермедиаты в синтезе полимеров и ионообменных смол. Трихлорметилзамещенное соединение (**42**; $R = R^1 = H$, $R^2 = CCl_3$) является катализатором ацилирования спиртов и аминов.

20.3.2.2. Оксазетидины

Имеются две группы соединений с одним атомом кислорода и одним атомом азота в четырехчленном цикле: 1,2- и 1,3-оксазетидины. Первые могут быть получены реакцией циклоприсоединения нитрозосоединений к олефинам, но описанные примеры скорее относятся к особым классам и неизвестно, является ли это общей реакцией. Впервые описанное в 1911 г. присоединение нитробензола к дифенилкетону приводит к 1,2-оксазетидинонам (**45**) и (**46**), но изомер (**46**) неустойчив и отщепляет диоксид углерода с образованием бензофенонанила (*N*-бензгидрилиденфениламина), который далее реагирует с дифенилкетеном. На соотношение изомеров мало влияет полярность реакционной среды, но 4-диметиламинонитрозобензол дает неустойчивый изомер, в то время как другие 4-замещенные нитрозобензолы (Me, MeO, CO_2Me) образуют с хорошими выходами стабильные изомеры [12]. Конденсация дифенилхлорацетилхлорида с фенилгидроксиламином является другим путем синтеза 1,2-оксазетидинона (**45**); аналогичные соединения получаются из алкил- и циклоалкилгидроксиламинов. При каталитическом восстановлении оксазетидина (**45**) получается анилид бензиловой кислоты, а *N*-алкилированные соединения расщепляются с образованием дифенилацетилгидроксиламинов. Термическое разложение соединения (**45**) приводит к бензофенону и фенилизоцианату, возможно, через нитрениевый интермедиат (**47**); разложение в метаноле дает метоксисоединения (**48**) и (**49**), которые тоже могут образоваться из подобного интермедиата (схема 25). При реакции дифенилкетен-*N*-толилимида (*N*-дифенилвинилиден-*n*-толиламина) с нитрозобензолом не образуется родственного оксазетидинону (**46**) продукта, а получается 3-*n*-толилиминопроизводное его изомера (**45**). Термическое разложение этого соединения приводит к бензофенону и фенил-*n*-толилкарбодиимиду.



(45) (46)

(45) —нагревание→ [47] —MeOH→ (48) + (49) (25)

Многие полифтороксазетидины были получены присоединением полифторированных алкенов к нитрозотрифторметану или к нитрозилфториду. В последнем случае сначала образуется нитрозофторуглерод, который вступает в реакцию циклоприсоединения с другой молекулой алкена. Однако стерические препятствия, связанные с разветвлением олефиновой цепи, препятствуют образованию оксазетидинов [13]. В результате присоединения 1-нитрозо-1,1,2-трифтор-2-хлор-2-этоксиэтана к трифторгалогенэтиленам получаются оксазетидины типа (**50**) (схема 26), у которых заместитель при атоме азота может быть удален гидролизом серной кислотой, причем образуются низкокипящие нестабильные соединения (**51**, X = F, Cl, Br). Хлорирование оксазетидина (**51**; X = F) приводит к *N*-хлорпроизводному. При фотолизе или пиролизе перфтороксазетидинов, например фторпроизводного (**52**), расщепляются связи O—N и C-3—C-4.

$$EtOCFClCF_2NO + XCF{=}CF_2 \longrightarrow \underset{(50)}{\overset{O{-}NCF_2CFClOEt}{\underset{X\ F}{\overset{F}{\underset{F}{\square}}}}} \qquad (26)$$



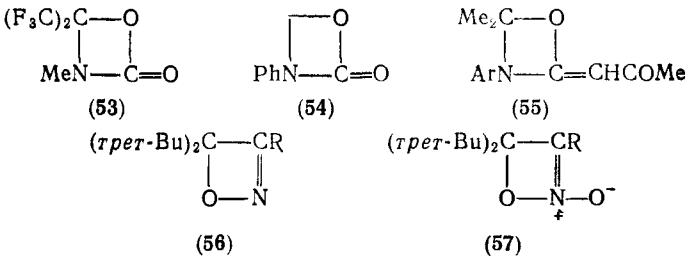
(51) (52)

Нитрозобензол присоединяется к тетраметоксиэтилену с образованием 3,3,4,4-тетраметокси-2-фенилоксазетидина. Превращением *N*-гидроксиуретана в *O*-(2-бромэтил)производное и нагреванием натриевой соли последнего в ДМФ был синтезирован 2-этоксикарбонил-1,2-оксазетидин.

1,3-Оксазетидины, например соединение (**53**), получены с выходами от низких до умеренных присоединением электроноизбыточных изоцианатов (метил-, бутилизоцианат) к кетонам с электроотрицательными заместителями, например к гексафторацетону и его хлорфтораналогам. Сообщалось, что они являются катализаторами полимеризации лактамов. Фенилизоцианат реагирует с тетраоксаном и трифторидом бора с образованием 3-фенил-1,3-оксазетидинона-2 (**54**), который дает полимеры с триоксаном. 1,3-Оксазетидины (**55**; Ar = $C_6H_4NO_2$-*n*, C_6H_4Ac-*n*) получаются наряду с другими продуктами при реакции кетена с *N*-изопропилиденанилинами.

Производные ненасыщенной циклической системы 1,2-оксазета (**56**) и некоторые ее *N*-оксиды получены из нитрозо- и нитроалкенов, в которых объемистые *трет*-бутильные группы приводят к

стерической перегруженности этих ациклических молекул. Они легко разлагаются с образованием ди-*трет*-бутилкетона [14].



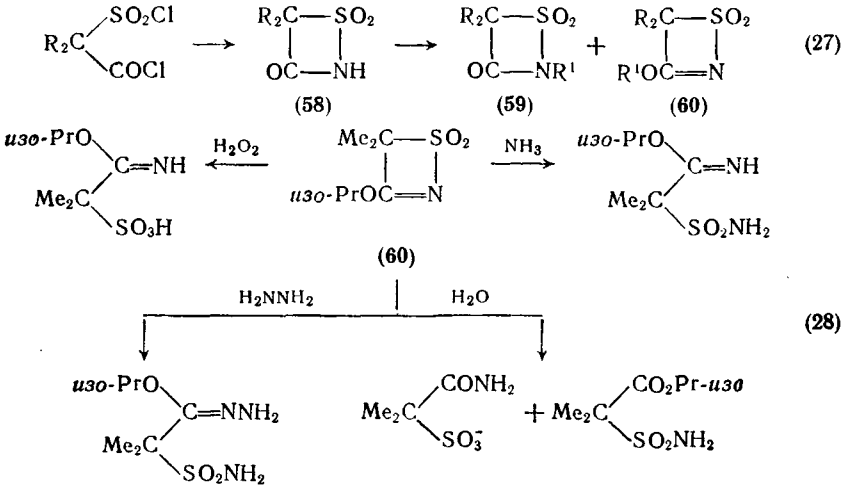
(53) (54) (55) (56) (57)

20.3.2.3. Тиазетидины

Соединения с одним атомом серы и одним атомом азота в насыщенном четырехчленном цикле являются 1,2- и 1,3-тиазетидинами. Известны также немногочисленные ненасыщенные 1,2- и 1,3-тиазеты. Препаративные методы получения основаны на реакциях [2 + 2]-циклоприсоединения и циклизациях предшественников с открытой цепью из четырех атомов. В известных в настоящее время 1,2-тиазетидинах и тиазетах атом серы по уровню окисленности соответствует сульфоксидам или сульфонам.

1,2-Тиазетидиндиоксид-1,1 получают циклизацией гидрохлорида 2-аминоэтансульфонилхлорида в безводном органическом растворителе под действием связывающего кислоту реагента (например, аммиака или карбоната натрия). Исходное соединение получают из таурина и фосфорилхлорида, а также хлорированием 2-аминоэтантиола или 2-аминоэтилтиосульфата натрия в водной среде. 1,2-Тиазетидиндиоксид-1,1 медленно гидролизуется водой в таурин.

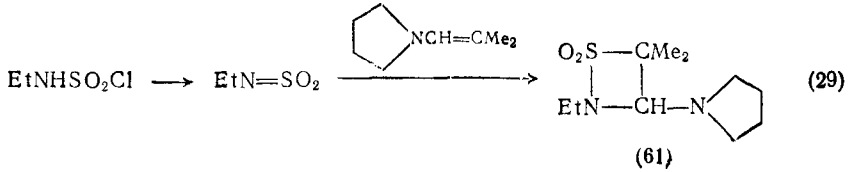
4,4-Дизамещенные 3-оксо-1,2-тиазетидиндиоксиды-1,1 (**58**) получают из дизамещенных хлорсульфонилацетилхлоридов и аммиака или первичных аминов в условиях, более благоприятствующих образованию имидов, чем диамидов (схема 27) [15]. Наличие двух заместителей в молекуле хлорсульфонилуксусной кислоты необходимо для образования благоприятной конформации хлорсульфонилацетамида, являющегося промежуточным продуктом реакции. Подходящими для этой цели заместителями оказались алкильные группы или атомы хлора. Алкилирование алкилиодидами в присутствии щелочи приводит к 2-алкилзамещенным (**59**), но в присутствии оксида серебра получаются 3-алкокси-1,2-тиазетдиоксиды-1,1 (**60**). При алкилировании диазометаном соединения (**59**) и (**60**) образуются в соотношении 4 : 1. При кислотном или щелочном гидролизе довольно легко происходит раскрытие цикла оксидов (**58**), причем разрывается связь C—N или N—S. Гидразинолиз соединения (**58**; R = Me) приводит к гидразиду 1-сульфоизомасляной кислоты; а при восстановлении алюмогидридом лития разрывается связь C—N с образованием 1-гидроксиметил-1-метилэтансульфонамида. 3-Алкокситиазеты, например (**60**; R = Me, R′ = *изо*-Pr), являются циклическими иминоэфирами, и это отражается в направлении раскрытия их цикла (схема 28).



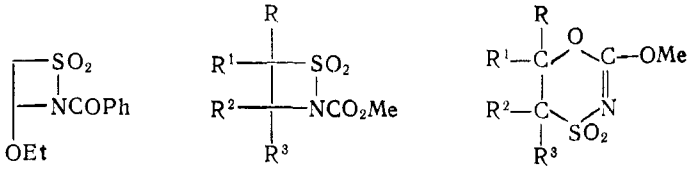
(27)

(28)

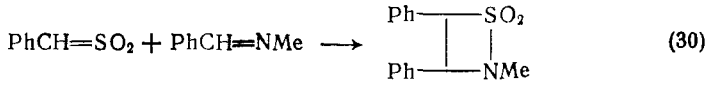
1,2-Тиазетидиндиоксиды-1,1 получаются также присоединением *N*-сульфониламинов (генерированных из сульфамоилхлоридов и триэтиламина) к нуклеофильным олефинам [16]. Аналогичным образом *N*-сульфонилэтиламин реагирует с ацеталями кетенов и с енаминами, образуя, например, пирролидиновое производное (**61**), которое очень легко гидролизуется до α-(этилсульфамоил)изомасляного альдегида (схема 29). Более активный *N*-сульфонилбензамид присоединяется к виниловым эфирам с образованием, например, соединения (**62**). Активность *N*-сульфониламинов, получаемых с помощью триэтиламина, снижена комплексообразованием с этим амином; более сильный электрофильный реагент получается обработкой метоксикарбонилсульфамоилхлорида гидридом натрия в ТГФ. Образующийся метил-*N*-сульфонилуретан реагирует с умеренно нуклеофильными олефинами с образованием как [2 + 2]-аддуктов (тиазетидинов) (**63**), так и [2 + 4]-аддуктов (оксатиазинов) (**64**). В известной степени подобное циклоприсоединение происходит при взаимодействии фенилсульфена с шиффовыми основаниями с образованием 1,2-тиазетидиноксидов-1,1 (**65**), причем были выделены *цис*- и *транс*-изомеры (схема 30). При щелочном гидролизе расщепляется связь N—S; пиролиз при 200 °C приводит к бензальдегиду и *транс*-стильбену [17].



(29)

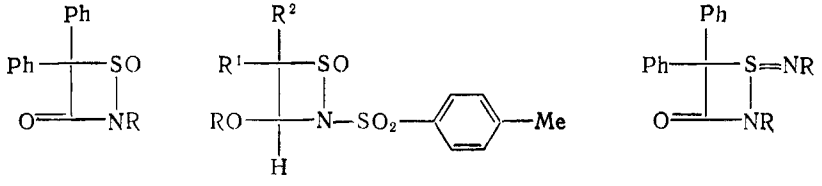


(62) (63) (64)



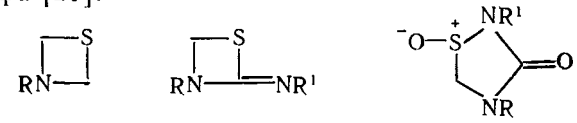
(65) (30)

Ароматические *N*-сульфиниламины и *N*-сульфинилциклогексиламин присоединяются к дифенилкетену с образованием 3-оксо-1,2-тиазетидиноксидов-1 (**66**), которые восстанавливаются или гидролизуются до амидов иодоводородной кислотой, теряя серу. Аналогичным образом с дифенилкетеном, а также с эфирами енолов реагируют *N*-сульфиниларилсульфонимиды. Присоединение *N*-сульфинил-*п*-толуолсульфонамида к алкилвиниловым эфирам с образованием алкоксисоединений (**67**) происходит при —30 °С; образуются приблизительно равные количества *цис*- и *транс*-изомеров (по взаимному расположению RO и S=O). Эти продукты при нагревании диссоциируют на исходные соединения с сохранением стереохимии винилового эфира [18]. Реагенты Гриньяра расщепляют связь N—S в соединениях (**67**), образуя алкоксисульфонамидосульфоксиды. Диарилсульфурдиимиды и ди-*п*-толуолсульфонилсульфурдиимиды реагируют с дифенилкетеном с образованием 1-арилимино-4,4-дифенил-1,2-тиазетидинона-3 (**68**).



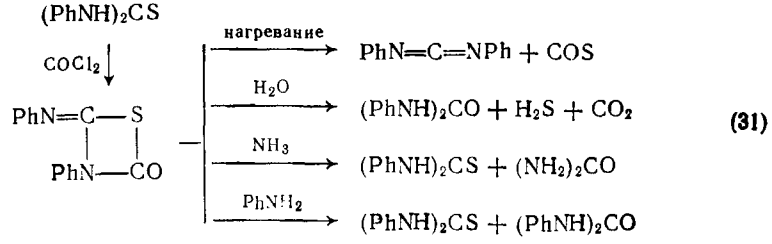
(66) (67) (68)

2-Алкил- и 2-аралкил-1,3-тиазетидины (**69**) получают действием сероводорода и формальдегида на метиленимины [19]; в несколько иных условиях эти реагенты дают дигидро-1,3,5-дитиазины или тетрагидро-1,3,5-тиадиазины. 2-Имино-1,3-тиазетидины (**70**) получают из тиомочевин и диодметана; реакция протекает легче, если группа R^1 в исходной тиомочевине может образовать водородную связь с группой RNH, создавая тем самым благоприятную для циклизации конформацию. Окисление соединения (**70**) пероксидом водорода в уксусной кислоте приводит к расширению цикла с образованием 1,2,4-тиадиазолидиноксида-1 (**71**), которое, возможно, протекает путем внедрения кислорода в тиазетидиноксид-1 и перегруппировки промежуточного оксатиазолин-*S*-оксида [20]. 2-Имино-1,3-тиазетидины (**70**) синтезируют также обработкой серной кислотой изотиурониевых солей, образующихся из тиомочевин и хлорметилметилсульфоксида, причем метилсульфинильная группа отщепляется в процессе циклизации. Известны немногие примеры получения 4-арил-2-имино-1,3-тиазетидинов присоединением карбамоил- или толуолсульфонилизотиоцианатов к основаниям Шиффа [21].

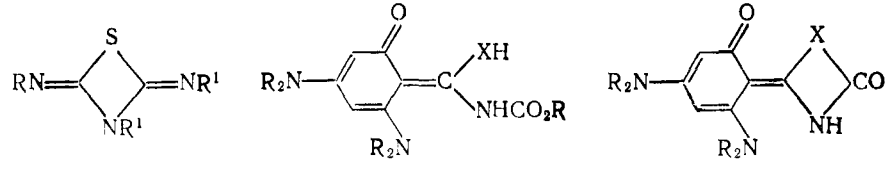


(69) (70) (71)

Дифенилтиомочевина реагирует с фосгеном с образованием дифенилхлорформамидинийхлорида и небольшого количества 3-фенил-2-фенилимино-1,3-тиазетидинона-4, получение которого впервые было описано еще в 1881 г. Реакции этого тиазетидинона представлены на схеме (31). Аналогичным образом с фосгеном реагируют также 1-алкилсульфонил- или 1-арилсульфонил-3-арилтиомочевины; при этом получаются 2-алкилсульфонилимино- или 2-арилсульфонилимино-3-арил-1,3-тиазетидиноны-4, дающие при пиролизе сульфониларилкарбодиимиды. Однако из 1-алкил-сульфонил- или 1-арилсульфонил-3-алкилтиомочевин аналогичные 1,3-тиазетидины не получаются [22]. Электронодефицитные изотиоцианаты присоединяются к карбодиимидам, образуя 2,4-диимино-1,3-тиазетидины [**72**; R = $MeC_6H_4SO_2$ или $Ph_2P(S)$]. При взаимодействии 3,5-бис(диалкиламино)фенолов с изоцианатоформиатами или с изотиоцианатоформиатами получаются производные хинонметидов (**73**; X = O или S), при нагревании которых выше их температур плавления отщепляется спирт и образуются 1,3-оксазетидиноны-2 (**74**; X = O) или 1,3-тиазетидиноны-2 (**74**; X = S).

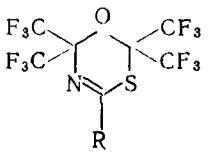


(31)

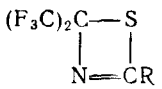


(72) (73) (74)

2*H*-1,3-Тиазеты были получены из гексафторацетона и тиоамидов. Конденсация, катализируемая фосфорилхлоридом и пиридином, приводит к 2,2,6,6-тетракис(трифторметил)-6*H*-1,3,5-оксатиазинам (**75**), которые при термолизе подвергаются ретрореакции Дильса — Альдера и циклизации. 1,3-Тиазеты (**76**) устойчивы при комнатной температуре, но при высоких температурах они находятся в равновесии с имеющими открытую цепь *N*-(перфторизопропилиден)амидами тиокислот (**77**) [23].



(**75**)



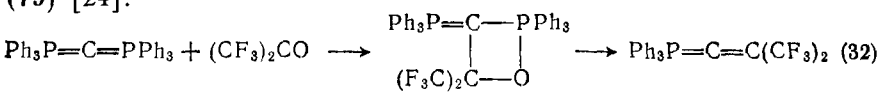
(**76**)

$(CF_3)_2C{=}NCSR$

(**77**)

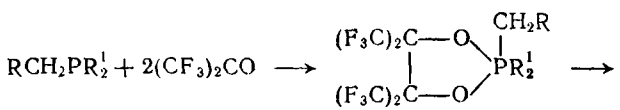
20.3.2.4. Оксафосфетаны

Обычно предполагается, что первоначальный аддукт, образующийся при реакции Виттига из фосфорана и карбонильного соединения, имеет строение бетаина, который элиминирует фосфиноксид через нестабильный четырехчленный циклический интермедиат (оксафосфетан). Стабильный оксафосфетан (**78**) получен из гексафторацетона и гексафенилкарбодифосфорана (схема 32); его строение подтверждено рентгеноструктурным анализом. При нагревании выше 110 °C этот оксафосфетан элиминирует трифенилфосфиноксид, образуя очень реакционноспособный винилиденфосфоран (**79**) [24].

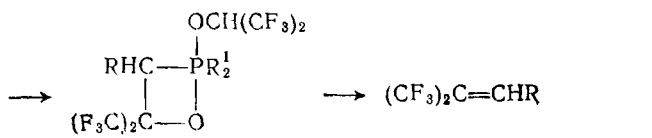


(**78**) (**79**)

Третичные фосфины, имеющие по крайней мере одну алкильную группу с α-водородным атомом, реагируют с гексафторацетоном, образуя производные 2,2-дигидро-1,3,2-диоксафосфолана (**80**). Последние при нагревании выше 80 °C превращаются в 2,2-дигидро-1,2-оксафосфетаны (**81**), причем атом водорода перемещается от



(**80**)



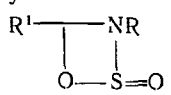
(**81**)

(**33**)

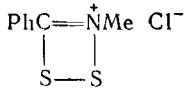
алкилфосфина к атому углерода карбонильной группы. Эти соединения при температуре около 120 °C разлагаются с образованием олефинов (схема 33). Фосфетан из диэтилфенилфосфина получен в виде двух диастереомеров [25].

20.3.2.5. Гетероциклы с одним атомом углерода

Описано получение оксатиазетидинов (**82**) из сульфиниламинов и ароматических альдегидов. Производное дитиазета (**83**), хлорид 3-метил-4-фенилдитиазетиния, был синтезирован из *N*-метилтиобензамида и дихлорида серы. Сообщение о том, что оксадиазетидины получаются нитрозированием аминов в присутствии спирта, было опровергнуто.

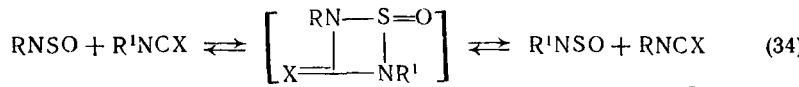


(**82**)

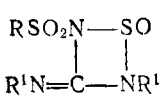


(**83**)

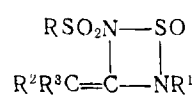
При взаимодействии сульфиниламинов с изоцианатами или изотиоцианатами происходит обмен карбонильной (или тиокарбонильной) группы на сульфинильную через промежуточный циклоаддукт, который слишком неустойчив, чтобы его можно было выделить (схема 34; X = O или S). С карбодиимидами или кетениминами сульфонилсульфонамиды образуют 3-имино- или 3-алкилилиден-1,2,4-тиадиазетидиноксиды-1 (**84**) и (**85**), которые при термолизе вступают в реакцию обмена (схема 34) и легко гидролизуются в гуанидины или амидины. Взаимодействие *N*-сульфинилациламидов с карбодиимидами приводит к смесям 4-ацил-3-имино-1,2,4-тиадиазетидиноксидов-1 (**86**) и к 1,4-циклоаддуктам, 6-имино-1,4,3,5-оксатиадиазинам (**87**) [26].



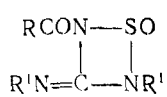
(**34**)



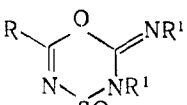
(**84**)



(**85**)



(**86**)



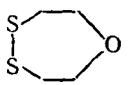
(**87**)

20.3.3. СЕМИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Названия семичленных циклических соединений образуются из префиксов, определяющих гетероатомы, и корня -епин для ненасыщенных соединений, содержащих и не содержащих азот, или -епан — для насыщенных соединений, не содержащих азота*. Многие

* В литературе на английском языке для ненасыщенных азотсодержащих соединений принято написание -epine, а для не содержащих азот систем — -epin, для насыщенных соединений, не содержащих азот, — -epan (по правилам IUPAC — -epane).

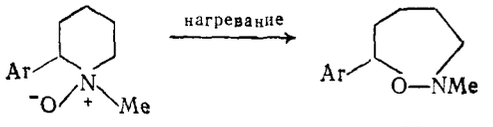
из этих соединений синтезируются при участии двух бифункциональных реагентов в таких реакциях, как алкилирование или ацилирование амино-, гидрокси- и тиольных групп. Типичным примером такого соединения является 1,4,5-оксадитиепан (**88**), который синтезируют из 2,2′-дихлордиэтилового эфира и дисульфида натрия. Это соединение полимеризуется с расщеплением дисульфидной связи, например при действии метоксида натрия, образуя каучукоподобные полимеры. Другие синтезы семичленных циклов включают некоторые необычные реакции расширения цикла. Наиболее широко изучены бензо- и дибензопроизводные, полученные как аналоги соединений с ценными фармакологическими свойствами.


(88)

20.3.3.1. Оксазепины и их бензопроизводные

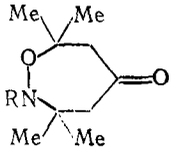
Существуют три изомерные системы, имеющие один атом кислорода и один атом азота в цикле, — 1,2-, 1,3- и 1,4-оксазепины; возможны десять изомерных бензоксазепинов и шесть дибензоксазепинов. Для этих соединений используют различную номенклатуру.

Пергидро-1,2-оксазепин получают алкилированием *N*-этоксикарбонилгидроксиламина 1,5-дибромпентаном с последующим удалением этоксикарбонильной группы кислотным гидролизом. Аналогично синтезируют 2,3- и 3,2-бензоксазепины. 7-Арил-2-метилзамещенные (**89**) получают термической перегруппировкой *N*-оксидов 2-арил-1-метилпиперидина, например в диметилацетамиде при 170 °C (схема 35). Они являются маслообразными веществами, обладают основными свойствами и образуют кристаллические пикраты. Пергидро-1,2-оксазепиноны-5 (**90**; R = H, Me) синтезируют присоединением гидроксиламина или *N*-метилгидроксиламина к форону. 2,3,3,7,7-Пентаметилпергидро-1,2-оксазепинон-5 (**90**; R = Me) получают окислением 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидона-4 пероксидом водорода [27].

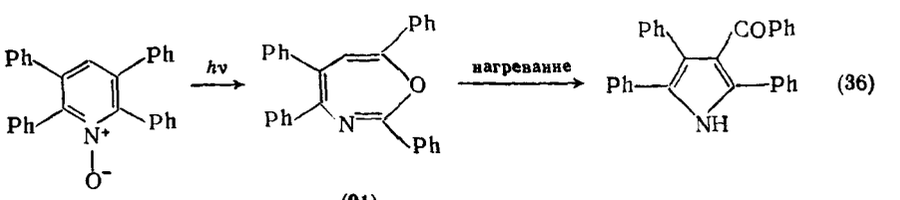


(35)

(89)

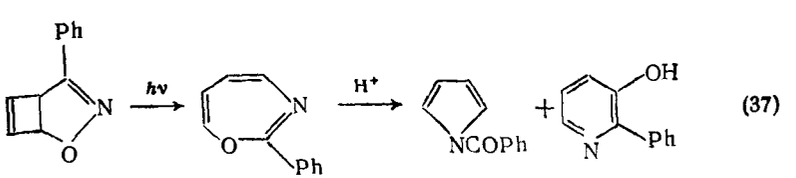

(90)

1,3-Оксазепины получают фотолизом *N*-оксидов ряда пиридина, имеющих электроноакцепторные группы, необходимые для стабилизации продуктов. Из 2,6-дицианопиридиноксида-1 получается 2,4-дициано-1,3-оксазепин; *N*-оксиды тетра- и пентафенилпиридинов также дают 1,3-оксазепины. При термолизе 2,4,5,7-тетрафенил-1,3-оксазепина (**91**) происходит перегруппировка и образуется 3-бензоил-2,4,5-трифенилпиррол (схема 36), который наряду с *N*-бензоил-2,4,5-трифенилпирролом и другими продуктами получается также при кислотном гидролизе оксазепина (**91**) [28]. Облучение 2,4,6-трифенилпиридиноксида-1 дает как 2,4,6-трифенил-1,3-оксазепин, так и 2-бензоил-3,5-дифенилпиррол. Другой фотохимической реакцией, приводящей к 1,3-оксазепину, является перегруппировка 4-фенил-2,3-азабицикло[3.2.0]гептадиена-3,6 (**92**) в 2-фенил-1,3-оксазепин (**93**), протекающая, вероятно, через нестабильный 1,2-оксазепин. Кислотный гидролиз оксазепина (**93**) приводит к 1-бензоилпирролу и 3-гидрокси-2-фенилпиридину (схема 37). 1,3-Оксазепины получают также расширением цикла 1,3-оксазиниевых солей (азапирилиевых солей), например соли (**94**), при реакции с алифатическими диазосоединениями (схема 38). Тетра- и пентафенил-1,3-оксазепины (**95**; R = H, Ph) получают при разложении азидопиранов, образующихся в результате присоединения азидов к пирилиевым солям (схема 39).



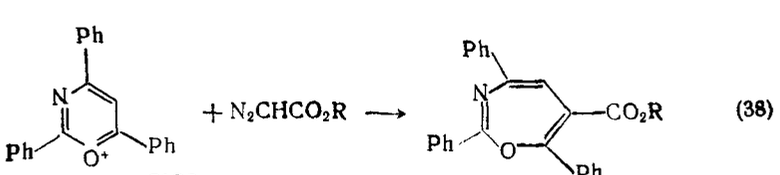
(36)

(91)



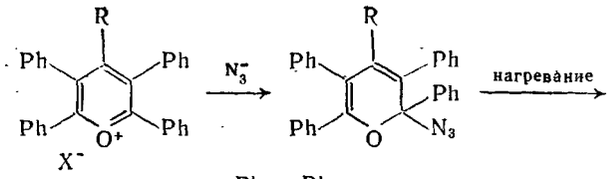
(37)

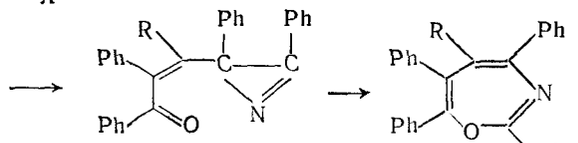
(92) (93)



(38)

(94)

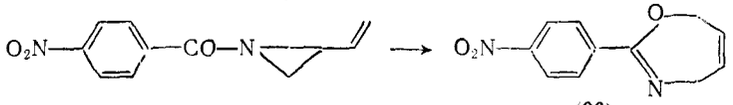




(39)

(95)

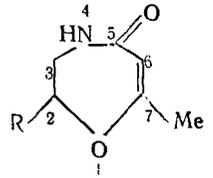
При нагревании в толуоле *N*-*п*-нитробензоил-2-винилазиридин перегруппировывается в дигидро-1,3-оксазепин (**96**) (схема 40) [29]. Кольцо иминоэфира легко расщепляется основаниями с образованием *цис*-*п*-нитробензамидобутадиена, а при действии кислот дает 1-*п*-нитробензамидобутен-2-ол-4. Многие реагенты, например иодид- или бромид-ионы, вызывают сужение цикла с образованием оксазолидиновых производных.



(40)

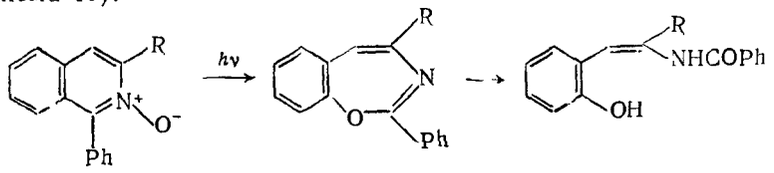
(96)

2,3-Дигидро-1,4-оксазепиноны-5 (**97**), являющиеся эфирами енолов, получают дегидратацией *N*-(2-гидроксиалкил)ацетоацетамидов тионилхлоридом. Они дают *N*-ацетильные производные, бромируются в положение 6 и могут быть восстановлены до 5,6-дигидропроизводных. Такие соединения можно получить и в результате бекмановской перегруппировки 2,6-диалкил-4-оксиминопиранов под действием полифосфорной кислоты.



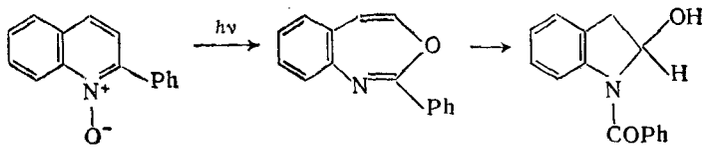
(97)

1,3-Бензоксазепины получаются при фотолизе изохинолин-*N*-оксидов в апротонных растворителях. При этом в водном этаноле легко происходит расщепление иминоэфирной группировки (схема 41).

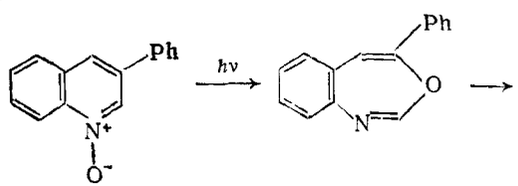


(41)

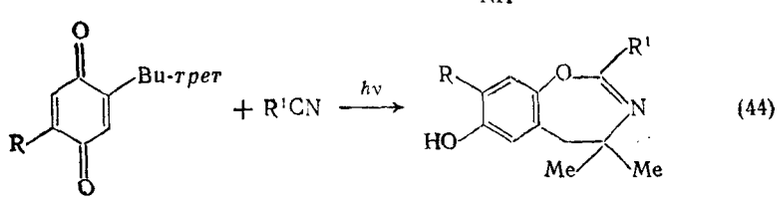
Если хинолин-*N*-оксиды имеют цианогруппу в положении 2 или арильный заместитель в положении 2 или 3, то при их облучении в апротонных растворителях получаются 3,1-бензоксазепины, однако фотохимические превращения других хинолин-*N*-оксидов протекают более сложно. В протонных растворителях часто получаются карбостирилы. 3,1-Бензоксазепины являются иминоэфирами енолов и легко атакуются водой с образованием индолов или производных 2,3-дигидро-2-гидроксииндолов (схемы 42, 43) [30]. 5-Метил-2-циано-3,1-бензоксазепин (из 4-метил-2-цианохинолиноксида) реагируют с диалкиламинами с образованием 2-амино-3-диалкиламино-4-метилхинолинов. Полагают, что первичной фотохимической реакцией в случае гетероароматических *N*-оксидов является образование оксазиридинового кольца; для объяснения последующих перегруппировок были предложены разные механизмы. 1,3-Бензоксазепины содержатся в продуктах фотолиза некоторых *трет*-бутилбензохинонов (**98**), проводимого в присутствии нитрилов (схема 44).



(42)



(43)

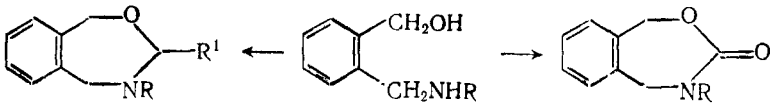


(44)

(98)

2-Аминометилбензиловые спирты реагируют с альдегидами (в присутствии кислотного катализатора) с образованием 1,3,4,5-тетрагидро-2,4-бензоксазепинов (**99**), устойчивых в разбавленной щелочи, но быстро гидролизуемых кислотами. С фосгеном аминометилбензиловые спирты дают 1,5-дигидро-2,4-бензоксазепионы-3

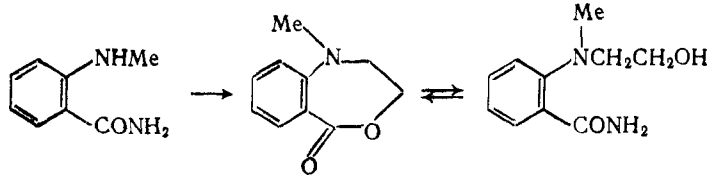
(100), которые быстро гидролизуются щелочами или кислотами (схема 45).



(45)

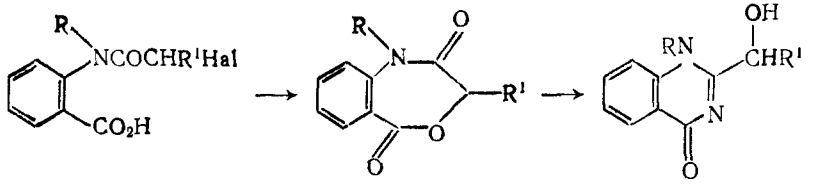
(99) (100)

4,1-Бензоксазепины получаются из производных антраниловой кислоты или *о*-аминобензиловых спиртов при их обработке подходящими бифункциональными реагентами. Так, взаимодействием *о*-метиламинобензамида с этиленоксидом при 105 °С получается 2,3-дигидро-1-метил-4,1-бензоксазепинон-4 (**101**). Последний реагирует с гидроксидом аммония, образуя *о*-[(2-гидроксиэтил)метиламино]бензамид, который при нагревании вновь превращается в продукт (**101**) (схема 46) [31]. При нагревании в ДМФ *N*-α-галогенацилпроизводные антраниловых кислот циклизуются в 2,5-диоксопроизводные 4,1-бензоксазепиинов (**102**), которые при реакции с аммиаком превращаются в хиназолины (схема 47). Аналогично, *N*-хлорацетильные производные *о*-аминобензгидролов циклизуются (при обработке этоксидом натрия) в 3,5-дигидро-4,1-бензоксазепионы-2, например (**103**) [32].



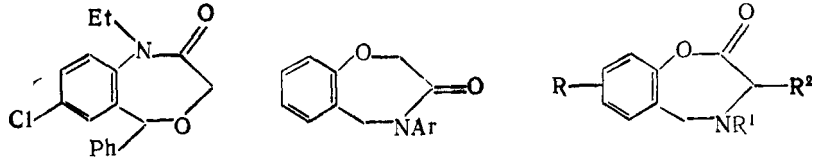
(46)

(101)



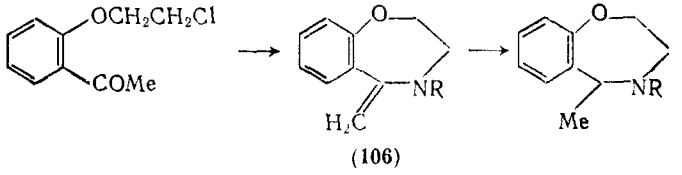
(47)

(102)



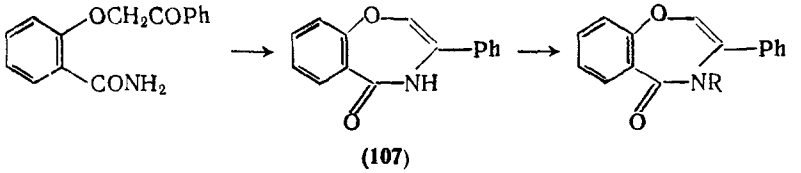
(103) (104) (105)

1,4-Бензоксазепины могут быть получены с помощью ряда сходных реакций. При взаимодействии с бромацетилбромидом *о*-гидроксибензиламины дают 4,5-дигидро-1,4-бензоксазепиноны-3, например (**104**) [33], а изомерные 2-оксосоединения (**105**) получают по реакции Манниха с фенолами, формальдегидом и α-аминокислотами, причем замыкание цикла вызывается тионилхлоридом. *о*-(2-Хлорэтокси)ацетофенон реагирует с аминами с образованием 4-алкил-2,3,4,5-тетрагидро-5-метилен-1,4-бензоксазепинов (**106**) (если нет стерических препятствий); восстановление двойной связи этих енаминов приводит к устойчивым 5-метилтетрагидро-1,4-бензоксазепинам (схема 48). При дегидратации *о*-фенацилсалициламида (в присутствии кислотного катализатора) получается 3-фенил-1,4-бензоксазепинон-5 (**107**), который может быть алкилирован по азоту или действием трифторбората триэтилоксония превращен в 3-фенил-5-этокси-1,4-бензоксазепин. При кипячении последнего в метаноле получается 4-гидрокси-3-фенил-1-этоксиизохинолин (схема 49). Обработка бензоксазепинона (**107**) амидом натрия тоже приводит к гидроксиизохинолинам [34].



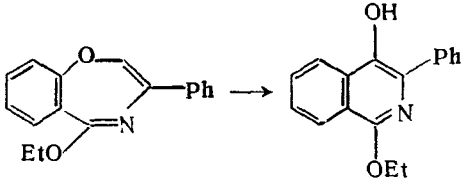
(48)

(106)



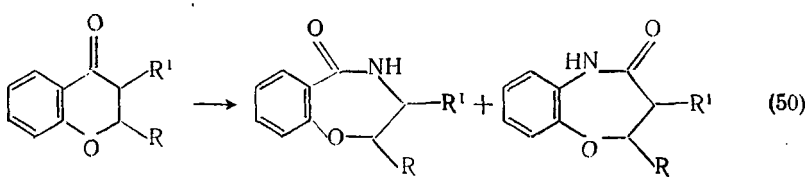
(107)

(49)



2,3-Дигидро-1,4-бензоксазепинон-4 (**108**; R = R¹ = H) получается при бекмановской перегруппировке хромананоксима в присутствии полифосфорной кислоты, а также при действии на хроманон азида натрия и концентрированной серной кислоты. Реакция Шмидта с хроманонами, флаванонами и изофлаванонами приводит также и к изомерным производным 1,5-бензоксазепинона-4 (**109**) (схема 50); содержание последних возрастает для 3- и 5-замещенных хроманонов, а изофлаванои образует с выходом 40 % продукт (**108**; R = H, R¹ = Ph) и с выходом 20 % продукт (**109**;

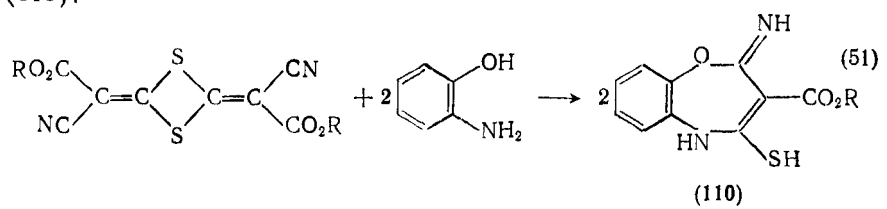
R = H, R^1 = Ph) [35]. Действие концентрированной серной кислоты на соединение (**108**; R = Ph, R^1 = H) вызывает расщепление по связи C-2—O и перегруппировку, причем получаются 2-*о*-гидроксифенил-5-фенилоксазолин и 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-дигидрокси-3-фенилизохинолин.



(50)

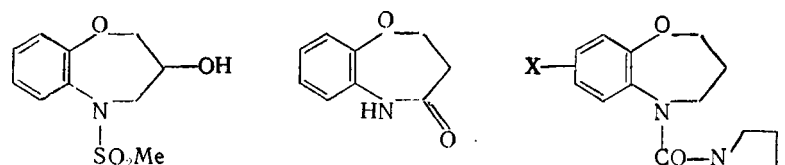
(**108**) (**109**)

1,5-Бензоксазепины тоже получаются из *о*-аминофенолов присоединением цепочки из трех атомов углерода. Так, 2,4-бис(алкоксикарбонилцианометилен)-1,3-дитиетаны реагируют с двумя молекулами *о*-аминофенола (схема 51) с образованием 2-имино-4-меркапто-1,5-бензоксазепинов (**110**) [36]; натриевая соль *N*-метансульфонил-*о*-аминофенола алкилируется эпихлоргидрином и при этом получается 2,3,4,5-тетрагидро-3-гидрокси-5-метансульфонил-1,5-бензоксазепин (**111**); наконец, 2-*о*-аминофеноксипропионовая кислота циклизуется при нагревании, давая 2,3-дигидро-1,5-бензоксазепинон-4 (**112**). При обработке пирролидином *N*-(3-хлорпропил)бензоксазолоны, имеющие электроноакцепторные заместители в бензольном кольце, перегруппировываются в 1,5-бензоксазепины (**113**).



(51)

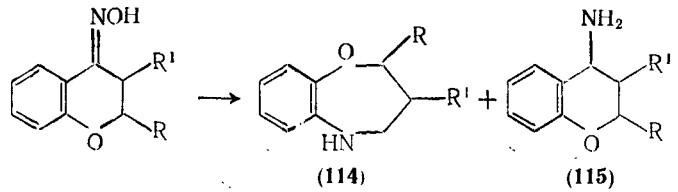
(**110**)



(**111**) (**112**) (**113**)

Восстановление хромананоноксима или изофлаванаоноксима алюмогидридом лития приводит к 2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепину (**114**; R = R^1 = H) или к 3-фенилпроизводному (**114**; R = H; R^1 = Ph) (схема 52). Флаванаоноксимы и хромананоноксимы с объемистыми заместителями в положении 2 дают главным образом

амины (**115**). Такое расширение цикла было применено для получения тетрагидро-1,5-бензотиазепинов из тиохромананоноксимов и тетрагидро-1,5-бензодиазепинов из дигидрохинолоноксимов [37, 38].

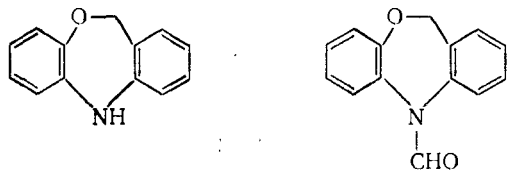


(52)

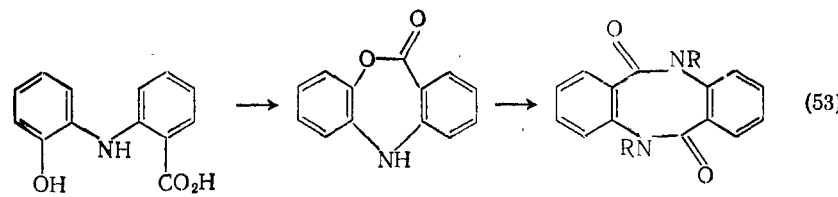
(**114**) (**115**)

Дибензопроизводные 1,4-оксазепинов изучались очень интенсивно при поиске новых лекарственных средств, в частности нейролептиков. Соединения, представляющие интерес для этих целей, обычно имеют третичную аминогруппу в положении 11, т. е. в положении 5 1,4-оксазепинового кольца, или в боковой цепи, введенной при *N*-аминоалкилировании исходного дибензоксазепина.

Производные дибенз[*b*,*e*]-1,4-оксазепина (**116**), например формилпроизводное (**117**), получают конденсацией по Ульману *о*-(2-бромбензилокси)форманилидов или лактонизацией 2-гидрокси-2′-карбоксидифениламинов. В случае последних реакций в качестве дегидратирующего агента используется гионилхлорид или (лучше) дициклогексилкарбодиимид [**39**]. Лактон, 5,11-дигидродибенз[*b*,*e*]-1,4-оксазепинон-11 (**118**), довольно неустойчив и при действии гидрида натрия дает дибензодиазоцин (**119**; R = о-гидроксифенил) (схема 53). Анион соединения (**116**), генерируемый амидом натрия, тоже дает димер (**120**) и полимерный продукт.



(**116**) (**117**)

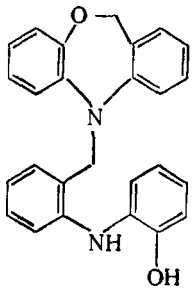


(53)

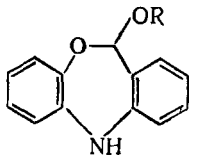
(**118**) (**119**)

Фотолиз акридин-*N*-оксида в метаноле или этаноле приводит к 11-метокси- или 11-этокси-5,11-дигидродибенз[*b*,*e*]-1,4-оксазепи-

нам (**121**; R = Me или Et), которые являются ацеталями и легко гидролизуются в 2-гидрокси-2′-формилдифениламин [40].

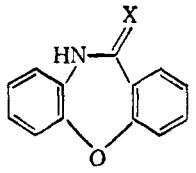


(**120**)

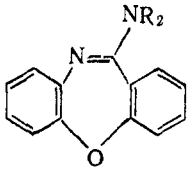


(**121**)

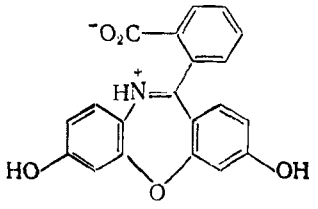
10,11-Дигидродибенз[*b*,*f*]-1,4-оксазепин (**122**; X = H_2) получается восстановлением 2-амино-2′-формилдифенилового эфира, а 11-оксопроизводное (**122**; X = O) — нагреванием соответствующей карбоновой кислоты. При нагревании или при обработке хлоридом алюминия *о*-феноксиарилизоцианаты циклизуются в 10,11-дигидродибенз[*b*,*f*]-1,4-оксазепиноны-11, но с лучшими выходами они получаются при кислотном гидролизе 11-аминодибенз[*b*,*f*]-1,4-оксазепинов (**123**), синтезируемых циклизацией *о*-феноксиарилмочевин или -тиомочевин фосфорилхлоридом. При действии полифосфорной кислоты *о*-феноксиарилтиомочевины или -тиокарбаматы циклизуются в 11-тиоксосоединиения, например (**122**; X = S). Семичленный цикл может также образоваться при циклизации натриевых солей 2-галоген-2′-гидроксибензанилидов или бензилиден-*о*-аминофенолов, в которых атом галогена активирован электроноакцепторным *пара*-заместителем. В результате перегруппировки Бекмана из ксантоноксимов в присутствии пентахлорида фосфора получаются 11-хлордибенз[*b*,*f*]-1,4-оксазепины или 11-оксосоединения. 11-Хлорпроизводные являются имидохлоридами, а оксосоединения — бензамидами и обладают соответствующими химическими свойствами.



(**122**)



(**123**)



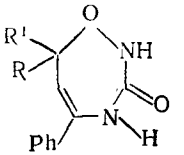
(**124**)

При взаимодействии флуоресцеина с гидроксиламином в щелочном растворе получается дибенз[*b*,*f*]-1,4-оксазепин (**124**). Его декарбоксилирование и метилирование диазометаном приводят к 3,7-диметокси-11-фенилдибенз[*b*,*f*]-1,4-оксазепину, который был

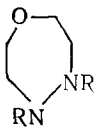
также синтезирован конденсацией 2-гидрокси-4-метоксибензофенона и 3-бром-4-нитроанизола, с последующим восстановлением нитрогруппы образовавшегося диарилового эфира и циклизацией [41].

20.3.3.2. Оксадиазепины и их бензопроизводные

Из пяти возможных оксадиазепинов наиболее хорошо известны 1,2,4- и 1,4,5-изомеры. 1,2,4-Оксадиазепиноны-3 (**125**) получают присоединением мочевины к арилвинилкетонам [42]; продукт взаимодействия 2,6-дихлорбензамидоксима с 1,3-дибромпропаном — дигидро-3-(2,6-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазепин обладает гербицидной активностью, так как при его разложении в почве образуется 2,6-дихлорбензонитрил. Гексагидро-1,4,5-оксадиазепины (**126**) получают алкилированием 1,2-диалкилгидразинов 2,2-дихлордиэтиловым эфиром.

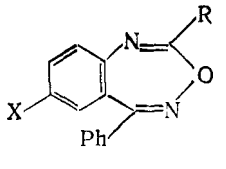


(**125**)

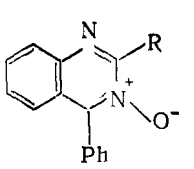


(**126**)

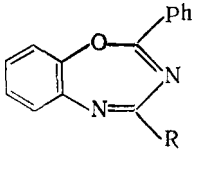
Полагали, что при перегруппировке Бекмана оксимов *о*-ациламиноарилкетонов получаются 3,1,4-бензоксадиазепины (**127**), однако теперь известно, что продуктами этой перегруппировки являются хиназолиноксиды-3 (**128**). Фотолиз хиназолиноксидов приводит к расширению цикла и образованию 1,3,5-бензоксадиазепинов (**129**), которые при кипячении в водном метаноле легко превращаются в бензоксазолы и *о*-ациламинофенолы [43]. α-Оксим 2-амино-5-хлорбензофенона образует при реакции с фосгеном 1,2-дигидро-5-фенил-7-хлор-3,1,4-бензоксадиазепинон-2 (**130**), но β-оксим превращается в 2-оксо-4-фенил-6-хлорхиназолиноксид-3. При обработке 2-метилтиоуреидо-5-хлорбензофенооксима оксидом ртути(II) получается производное 2-метиламино-3,1,4-бензоксадиазепина (**127**; R = NHMe). Оно фотолитически перегруппировывается в 1-метилкарбамоил-3-фенил-5-хлориндазол, а при действии хлороводородной кислоты образует 2-метиламино-3-фенил-6-хлорхиназолон-4 [44]. Фотолиз 2-арилхиноксалин-*N*-оксидов приводит к 3,1,5-бензоксадиазепинам (**131**; R = H, Ph), которые при реакции с водой образуют диацил-*о*-фенилендиамины.



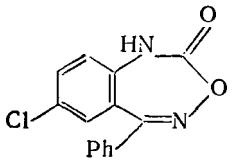
(**127**) X = H, Cl



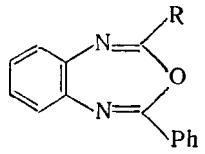
(**128**)



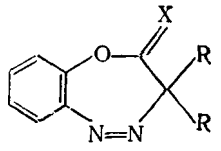
(**129**)



(130)



(131)

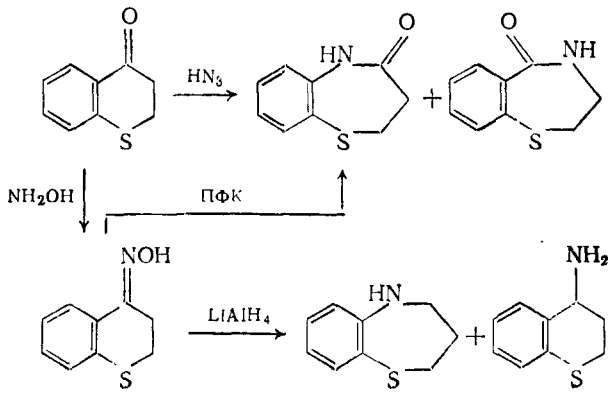


(132)

2,3-Дигидро-1,4,5-бензоксадиазепиноны-2 (**132**; X = O) получаются присоединением кетенов к *о*-хинондиазидам. Они могут присоединять кетен по связи N=N, а при нагревании диссоциируют на исходные соединения [45]. Кетенимины реагируют подобным образом в инертных растворителях, образуя 2-иминопроизводные, например (**132**; X = NC_6H_4Me), но в спиртовых растворах получаются 2-алкокси-2-ариламино-2,3-дигидро-1,4,5-бензоксадиазепины.

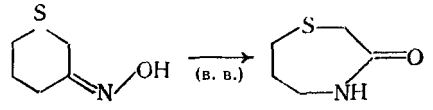
20.3.3.3. Тиазепины и их бензопроизводные [46]

Тиазепины подобны оксазепинам по числу возможных изомеров, многим путям получения, а также тому интересу, который они вызывают как известные и потенциальные лекарственные средства. Среди препаративных методов обычными для тиазепинов, как и для оксазепинов, являются расширение цикла циклических кетонов по реакции Шмидта или бекмановская перегруппировка оксимов этих кетонов. Восстановление алюмогидридом лития оксима тиохроманона приводит к 2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепину (выход 34 %), а также к 4-аминотиохроманону (выход 24 %). При реакции Шмидта в случае 1-тиохроманона-4 получаются как 2,3-дигидро-1,4-, так и -1,5-бензотиазепиноны, но галогенированные в бензольное кольцо соединения, а также *S*-оксиды и *S,S*-диоксиды дают обычно только дигидро-1,5-бензотиазепиноны [47]. В результате бекмановской перегруппировки оксима 1-тиохроманона-4 с высоким выходом получается 2,3-дигидро-1,5-бензотиазепинон (схема 54). Из оксима 1,4-тиопирона в результате перегруппировки образуется



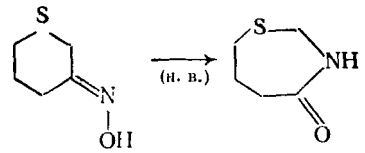
(54)

2,3,5,6-тетрагидро-1,4-тиазепинон-5, а *син*-оксим тианона-3 дает с хорошим выходом 4,5,6,7-тетрагидро-1,4-тиазепинон-3 (**133**) (схема 55), в то время как из *анти*-оксима тианона-3 с низким выходом (27 %) получается 2,3,6,7-тетрагидро-1,3-тиазепинон-4 (**134**) (схема 56) [48].



(55)

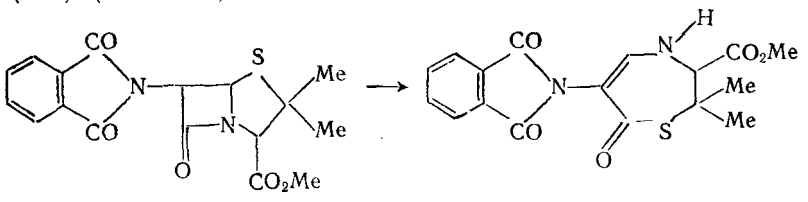
(133)



(56)

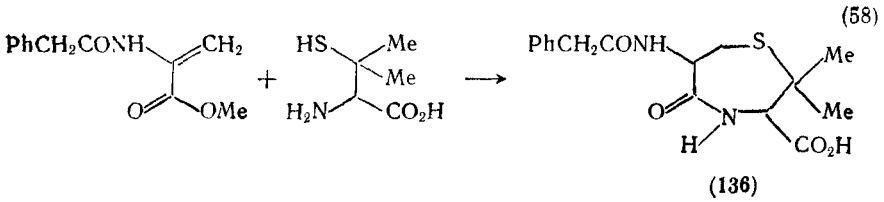
(134)

1,4-Тиазепины образуются в числе других продуктов при перегруппировке пенициллинов. Так, под действием триэтиламина метиловый эфир 6-β-фталимидопенициллановой кислоты превращается в 2,2-диметил-(3*S*)-метоксикарбонил-6-фталимидо-2,3,4,7-тетрагидро-1,4-тиазепинон-7 (**135**) (схема 57) [49]. Представляют интерес изомерные производные 1,4-тиазепинона-5, например пергидро-2,2-диметил-5-оксо-6-фенилацетамидо-1,4 - тиазепинкарбоновая-3 кислота (**136**), два диастереомера которой были получены конденсацией D-пеницилламина с метиловым эфиром 2-фенилацетамидоакриловой кислоты (схема 58) [50]. Утверждалось, что такие циклические пептиды являются биосинтетическими предшественниками пенициллинов, но попытки циклизации подобных тиазепинов в пенициллины оказались безуспешными. Были изучены простейшие аналоги пенициллинов и родственных им гиазепинов. Например, синтезированный присоединением метоксикетена к 2-метилтио-2-тиазолину β-лактам (**137**) при действии трифторуксусной кислоты перегруппировывается в 2,3,4,5-тетрагидро-7-метилтио-6-метокси-1,4-тиазепинон-5 (**138**), последний с пентасульфидом фосфора образовал 5-тиоксосоединение, из которого метилированием был получен 2,3-дигидро-5-7-ди(метилтио)-6-метокси-1,4-диазепин (**139**) (схема 59).



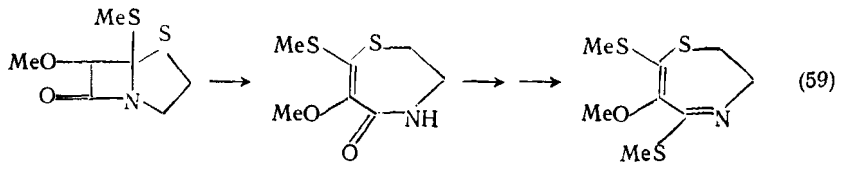
(57)

(135)



(58)

(136)



(59)

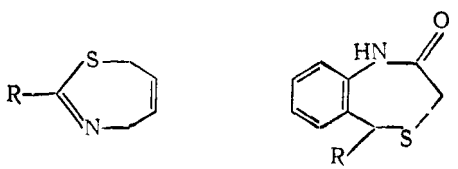
(137) (138) (139)

Производные 1,4-тиазепинов получают при взаимодействии 2-меркаптоэтиламинов с α, β-ненасыщенными сложными эфирами и кетонами, но не с ацетиленовыми кетонами, у которых тройная связь реагирует преимущественно с аминогруппой с образованием β-(2-меркаптоэтиламино)винилкетонов.

1,3-Тиазепины синтезируют реакцией тиомочевин или тиоамидов с 1,4-дибромалканами (*о*-ксилилендибромид дает 2,4-бензотиазепины) или 3-бромбутирилбромидом [51]. 2-Винилазиридин с фенилизотиоцианатом дает 4,7-дигидро-1,3-тиазепин (**140**; R = PhNH), а с метил-4-хлордитиобензоатом — соединение (**140**; R = ClC_6H_4).

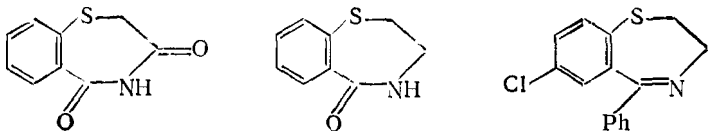
4,1-Бензотиазепиноны-2 получаются из тиогликолевой кислоты; например, при конденсации последней с *о*-аминобензгидролом в хлороводородной кислоте получается фенилзамещенный продукт (**141**; R = Ph), а при реакции с *о*-нитробензоилбромидом, последующем восстановлении нитрогруппы и циклизации — незамещенное соединение (**141**; R = H).

1,4-Бензотиазепинон получают циклизацией *о*-(карбоксиметилтио)бензамидов с тионилхлоридом, приводящей к 3,5-диоксосоединениям (**142**), обработкой 2-меркаптобензойной кислоты азиридином с образованием 2,3-дигидро-1,4-бензотиазепинона-5 (**143**) и циклизацией *N*-(*п*-хлорфенилтиоэтил)бензамида с фосфорилхлоридом, дающей хлорзамещенное (**144**).



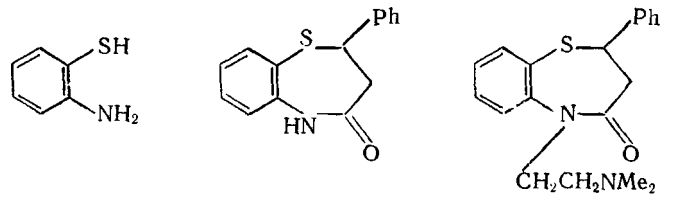
(140)

(141)

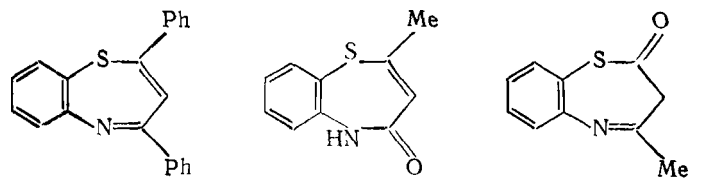


(142) (143) (144)

1,5-Бензотиазепины синтезируют из 2-аминотиофенола (**145**) присоединением цепочек из трех углеродных атомов. При нагревании 2-аминотиофенола (**145**) с α,β-непредельными кислотами, например коричной, кротоновой или атроповой, получаются 2,3-дигидро-1,5-бензотиазепиноны-4, например (**146**). *N*-Аминоалкилирование соединения (**146**) приводит к соединениям с интересными фармакологическими свойствами; например, 2-диметиламиноэтилпроизводное (**147**) является антидепрессантом (тиазезим) [52]. Гидрохлорид 2-аминотиофенола (**145**) конденсируется с непредельными кетонами, в частности с окисью мезитила, образуя 2,3-дигидро-1,5-бензотиазепины, а с 1,3-дифенилпропиноном дает аддукт, который в кипящем метаноле циклизуется в 2,4-дифенил-1,5-бензотиазепин (**148**). Последний при 65 °С в вакууме теряет серу, превращаясь в 2,4-дифенилхинолин. Аминотиофенол (**145**) конденсируется с ацетоуксусным эфиром с образованием 2-метил-1,5-бензотиазепинона-4 (**149**), а продуктом его конденсации с дикетеном является изомерный 4-метил-1,5-бензотиазепинон-2 (**150**), описанный как компонент для получения азокрасителей.



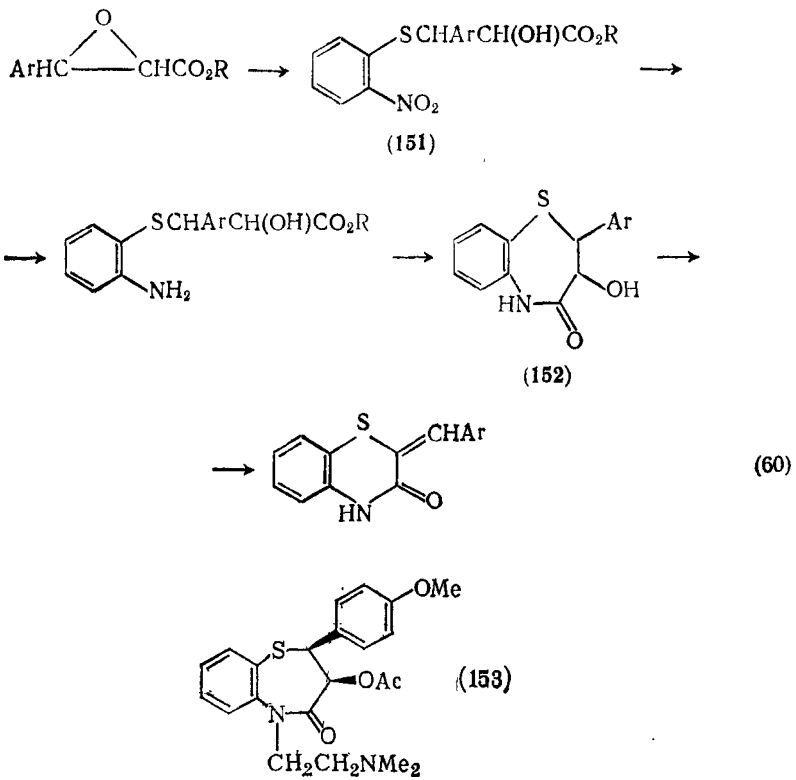
(145) (146) (147)



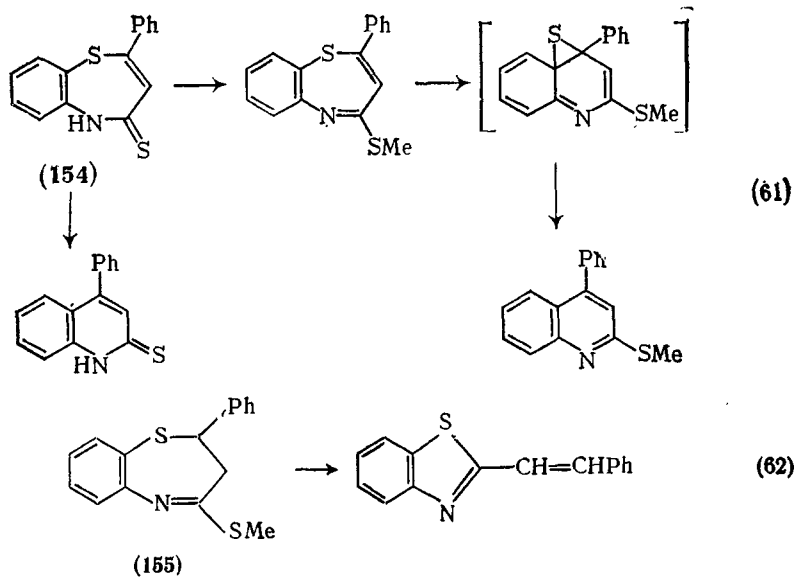
(148) (149) (150)

Эфиры арилглицидных кислот конденсируются с *о*-нитротиофенолом, давая эфиры 3-арил-3-*о*-нитроарилтио-2-гидроксипропионовых кислот (**151**), которые восстанавливаются и далее циклизуются

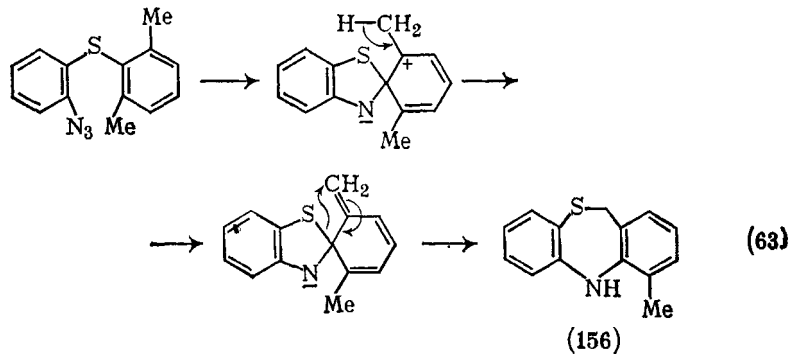
(например, при гидролизе до кислоты и нагревании последней) с образованием 2-арил-2,3-дигидро-3-гидрокси-1,5-бензотиазепинонов-4 (**152**) (схема 60). Соединения (**152**) получаются также непосредственно из эфиров глицидных кислот и *о*-аминотиофенола. При обработке тионилхлоридом и пиридином они перегруппировываются в 2-арилиден-1,4-бензотиазинноны-3 [53]. *N*-Аминоалкилпроизводные соединений (**152**) обладают разнообразными фармакологическими свойствами; в частности, *цис*-(+)-3-ацетокси-2,3-дигидро-5-(2-диметиламиноэтил)2-*п*-метоксифенил-1,5 - бензотиазепинон-4 (**153**) применяется как сосудорасширяющее средство (дилитазем).



При реакции 2-фенил-1,5-бензотиазепинона-4 с пентасульфидом фосфора получается 4-тион (**154**), который при обработке щелочами теряет серу, превращаясь в 4-фенилхинолинтион-2; *S*-метилпроизводное тоже теряет серу с образованием 2-метилтио-4-фенилхинолина (схема 61), а 2,3-дигидро-4-метилтио-2-фенил-1,5-бензотиазепин (**155**) отщепляет метантиол, давая 2-стирилбензотиазол (схема 62).

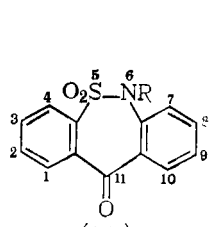


Дибензо[*b*, *e*]-1,4-тиазепины получаются конденсацией 2-бромбензил-2′-аминофенилсульфидов в условиях реакции Ульмана, а термолиз 2-азидо-2′,6′-диметилдифенилсульфида приводит к 5,11-дигидро-4-метилзамещенному (**156**). Для объяснения последней реакции была постулирована перегруппировка через спиродиеновый интермедиат (схема 63) [54].

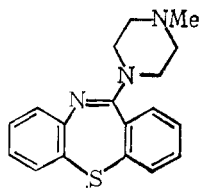


Немногочисленные дибензо[*c*, *f*]-1,2-тиазепины получены циклизацией по Фриделю — Крафтсу из хлорангидридов *о*-карбоксибензолсульфон-*N*-алкиланилидов. Синтезированные таким путем 11-оксосоединения (**157**) были восстановлены борогидридом натрия до соответствующих карбинолов; последние были превращены в аминоалкиловые эфиры, для которых изучена фармакологическая активность.

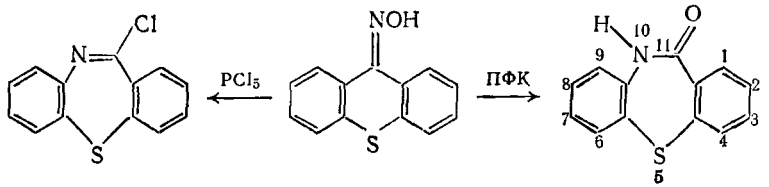
Дибензо[*b*, *f*]-1,4-тиазепины могут получаться при бекмановской перегруппировке оксимов тиоксантонов. При использовании полифосфорной кислоты получается 10,11-дигидро-11-оксосоединение (**158**), а в случае пентахлорида фосфора — 11-хлордибензо[*b*, *f*]-1,4-тиазепин (**159**), который с аминами образует 11-аминопроизводные. Последние получаются также циклизацией *о*-уреидодифенилсульфидов в присутствии фосфорилхлорида (схема 64). 11-*N*-Метилпиперазинильное производное (**160**) является транквилизатором (клотиапин). Восстановление соединения (**158**) алюмогидридом лития приводит к 10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]-1,4-тиазепину. Его *N*-ацил- и *N*-алкилпроизводные предложены как стабилизаторы для поливинилхлорида. 11-Метилзамещенное является ингибитором окисления синтетических смазочных масел; его получают циклизацией под действием полифосфорной кислоты *о*-ацетиламидодифенилсульфида и восстановлением образующегося 11-метилдибензо[*b*, *f*]-1,4-тиазепина.



(**157**)

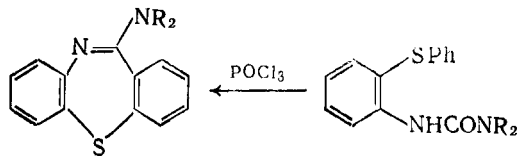


(**160**)



(**159**) (**158**)

(**64**)



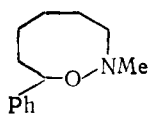
20.3.4. ВОСЬМИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

В названиях гетероциклических соединений ненасыщенный восьмичленный цикл обозначается суффиксом -оцин, насыщенный

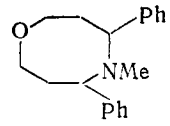
восьмичленный цикл, не содержащий азота, — суффиксом -окан *. При нумерации некоторых конденсированных систем возникают трудности, что приводит к недоразумениям.

20.3.4.1. Моноциклические соединения

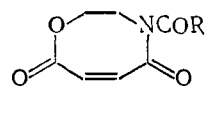
Восьмичленные гетероциклы с несколькими различными гетероатомами систематически изучались сравнительно мало; этих соединений известно значительно меньше, чем пяти-, шести- и семичленных, что, возможно, связано с менее благоприятными условиями для циклизации цепей из восьми и более атомов. Для синтеза таких соединений используют три основных пути: расширение цикла, циклизацию и соединение более мелких фрагментов. Гексагидро-2-метил-8-фенил-1,2-оксазоцин (**161**) получают термической перегруппировкой гексагидро-1-метил-2-фенилазепиноксида-1. Он восстанавливается и расщепляется цинком в хлороводородной кислоте до 6-метиламино-1-фенилгексанола-1. При реакции ди(3-хлор-3-фенил)пропилового эфира с метиламином образуется гексагидро-5-метил-4,6-дифенил-1,5-оксазоцин (**162**). Конденсация малеинового ангидрида и β-гидроксиэтиламидов длинноцепных кислот приводит к циклическим эфироимидам, возможно, производным 1,4-оксазоцина (**163**), которые являются промежуточными продуктами в синтезе полимеров. Производные оксадиазоцина, например (**164**), получаются при нагревании тетраметилдигликолида с мочевиной или тиомочевиной. Имеются сообщения, что они придают несминаемость текстильным изделиям, а также могут быть превращены в *N*-галогенпроизводные с антибактериальными свойствами.



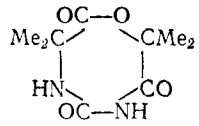
(**161**)



(**162**)



(**163**)



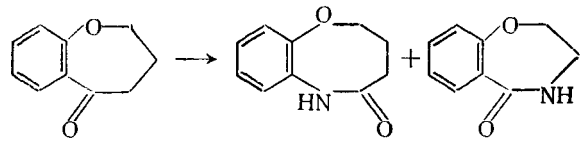
(**164**)

20.3.4.2. Бензоксазоцины

Применение реакции Шмидта к 3,4-дигидро-2*H*-1-бензоксепинону-5 (**165**) приводит к 3,4-дигидро-2*H*-1,6-бензоксазоцинону-5 (**166**) (известному также под названием 2,3,4,5-тетрагидро-6*H*-бензо[*b*]-1,4-оксазоцинон-5) и к 2,3,4,5-тетрагидро-6*H*-1,5-бензоксазоцинону-6 (**167**) в соотношении 11 : 1, если реакция проводится в смеси серной и уксусной кислот, и 7 : 3 — в трихлоруксусной кислоте [55,

* В литературе на английском языке для ненасыщенных восьмичленных циклов, содержащих азот, используется написание -ocine, а для не содержащих азот — -ocin, для насыщенных соединений — -ocan (по правилам IUPAC — -ocane).

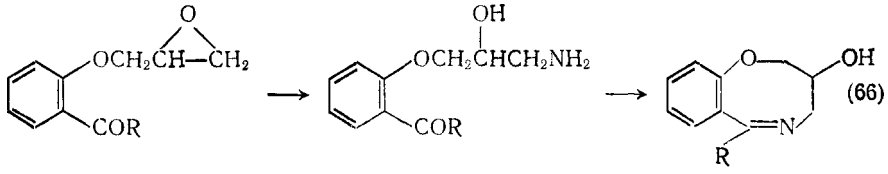
56]. Бекмановская перегруппировка оксима соединения (**165**) также дает смесь продуктов (**166**) и (**167**) (схема 65).



(65)

(**165**) (**166**) (**167**)

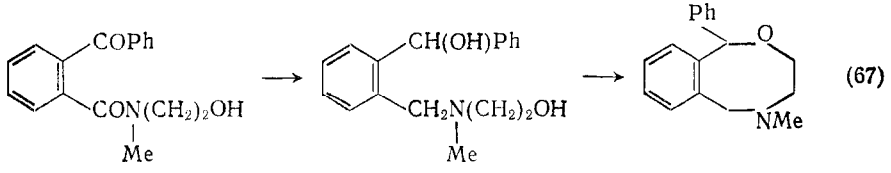
Глицидные эфиры, получаемые из ароматических *о*-гидроксикетонов, при взаимодействии с аммиаком превращаются в аминоспирты, которые медленно циклизуются с образованием 3,4-дигидро-3-гидрокси-1,5-бензоксазоцинов (**168**) (схема 66). 6-Метилзамещенное (**168**; R = Me) способно блокировать β-адренэргические рецепторы. Оно конденсируется с ароматическими альдегидами с образованием стирильных производных, а при действии кислот или уксусного ангидрида легко происходит расщепление цикла [57].



(66)

(**168**)

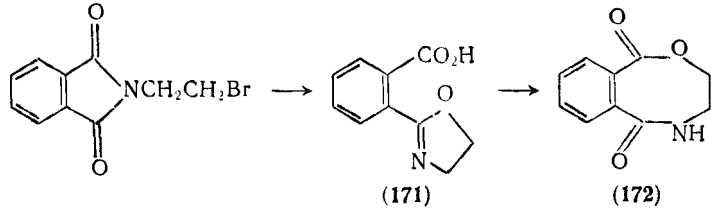
N-Метил-*N*-2-гидроксиэтиламид *о*-бензоилбензойной кислоты при действии алюмогидрида лития восстанавливается до аминоспирта (**169**) (схема 67), а последний при нагревании в бензоле в присутствии *п*-толуолсульфокислоты циклизуется с образованием 3,4,5,6-тетрагидро-5-метил-1-фенил-1*H*-2,5-бензоксазоцина (**170**), который описан как антидепрессант, агент, расслабляющий скелетные мышцы и ненаркотический анальгетик (нефопам). О некоторых *N*-аминоалкильных аналогах сообщено как о депрессантах центральной нервной системы.



(67)

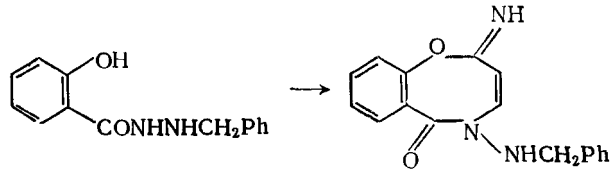
(**169**) (**170**)

3,4,5,6-Тетрагидро-1,6-диоксо-1*H*-2,5-бензоксазоцин (**172**) получают в результате перегруппировки 2-*о*-карбоксифенил-Δ²-оксазолина (**171**) при нагревании его в этаноле (схема 68); оксазолин (**171**) синтезируют из 2-бромэтилфталимида действием гидроксида калия. Реакция 1,2-дибромпропионитрила с 1-бензил-2-(о-гидроксибензоил)гидразином приводит к 5-бензиламино-2-имино-1,5-бензоксазоцинону-6 (**173**) (схема 69), при гидролизе которого хлороводородной кислотой образуются салициловая кислота, бензилгидразиноакриловая кислота и хлорид аммония.



(68)

(**171**) (**172**)

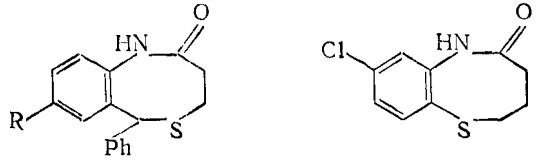


(69)

(**173**)

20.3.4.3. Бензотиазоцины

о-Аминобензгидролы при взаимодействии с 2-меркаптопропионовой кислотой в хлороводородной кислоте превращаются в 3,4-дигидро-6-фенил-5,1-бензотиазоциноны-2 (**174**) [58]. Сходные соединения без фенильной группы в положении 6 получают реакцией *о*-нитробензилгалогенидов и 2-меркаптопропионовой кислоты с последующими восстановлением и циклизацией. 3,4-Дигидро-7-хлор-2*H*-1-бензотиепинон-5 превращается по реакции Шмидта в 3,4-дигидро-8-хлор-2*H*,6*H*-1,6-бензотиазоцинон-5 (**175**). 3,4-Дигидро-2-фенил-2*H*,6*H*-1,6-бензотиазоцинон-5 получают конденсацией этилового эфира 4-хлор-4-фенилмасляной кислоты с 2-аминотиофенолом, гидролизом образующегося продукта до кислоты и циклизацией последней действием тионилхлорида.

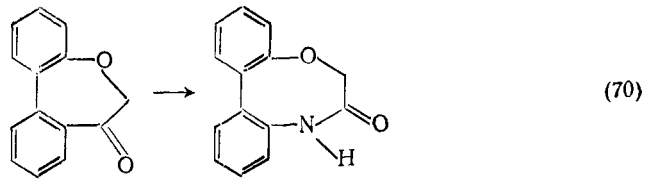


(**174**) (**175**)

20.3.4.4. Дибензоксазоцины и дибензотиазоцины

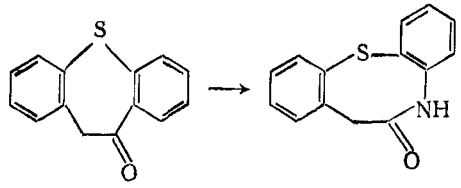
Расширение цикла дибензоксепинона (**176**) [59] и дибензотиазепинона (**177**) осуществлено с помощью реакции Шмидта или бекмановской перегруппировкой их оксимов (схемы 70, 71). 2,2-Бис(бромметил)дифениловый эфир или -сульфид при взаимодействии с аминами превращаются в 6,7-дигидро-5*H*-дибенз[*b*,*g*]-1,5-

оксазоцины (или -тиазоцины) (178) наряду с димерными соединениями, имеющими 16-членный цикл. 6*H*, 12*H*-Дибензо[*b*, *f*]-1,4-оксазоцинон-11 (179; R = H, X = Y = O) получен дегидратацией 2-карбоксибензил-2′-аминофенилового эфира. Родственный триазоцинон (179; R = Ph, X = O, Y = S) синтезирован взаимодействием *о*-аминотиофенола с 3-фенилфталидом и циклизацией полученного аддукта с помощью тионилхлорида. Продукт восстановления (179; R = Ph, X = H_2, Y = S) при алкилировании диметиламиноэтилхлоридом перегруппировывается в 1-фенил-2-[*о*-(диметиламиноэтилтио)фенил]изоиндолин (180).



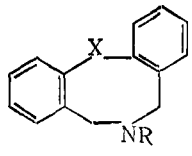
(70)

(176)

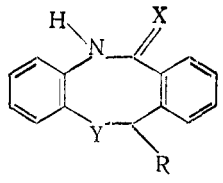


(71)

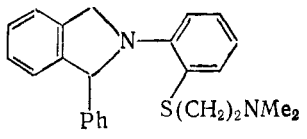
(177)



(178) X = O, S



(179)



(180)

ЛИТЕРАТУРА

1. *W. D. Emmons*, in 'Heterocyclic Compounds with Three and Four Membered Rings', ed. A. Weissberger, Wiley-Interscience, New York, 1964, pp. 624, 978.
2. *R. Livingstone*, in 'Rood's Chemistry of Carbon Compounds', 2nd edn. ed. S. Coffey, Elsevier, London, 1973, vol. IVa, p. 40.
3. *E. Schmitz*, Adv. Heterocyclic Chem., 1963, **2**, 83.
4. *G. G. Spence, E. C. Taylor, and O. Buchardt*, Chem. Rev., 1970, **70**, 231.
5. *E. Schmitz, S. Schramm, and H. Simon*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1966, **5**, 578.
6. *G. L'Abbe*, Bull. Soc. chim. France, 1975, 1127.
7. *H. Quast and F. Kees*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1974, **13**, 742.
8. *L. L. Muller and J. Hamer*, '1,2-Cycloaddition Reactions', Wiley-Interscience, New York, 1967.

9. *T. Durst and B. P. Gimbarzevsky*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 724.
10. *I. L. Knunyants and G. A. Sokolski*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 583.
11. *W. E. Truce and L. K. Lin*, Chem. and Ind. (London), 1969, 457.
12. *R. C. Kerber and M. C. Cann*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 2552.
13. *S. Andreades*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 4163.
14. *K. Weiser and A. Berndt*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, **14**, 69, 70.
15. *B. J. R. Nicolaus, L. Bellasio, and E. Testa*, Helv. Chim. Acta, 1962, **45**, 717; 1963, **46**, 450.
16. *G. M. Atkins, Jr. and E. M. Burgess*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 6135.
17. *T. Hiraoka and T. Kobayashi*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1975, **48**, 480.
18. *W. Wucherpfennig*, Tetrahedron Letters, 1971, 1891.
19. *E. R. Braithwaite and J. Graymore*, J. Chem. Soc., 1950, 208; 1953, 143.
20. *W. Ried, O. Mösinger, and W. Schuckmann*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, **15**, 103.
21. *J. Goerdeler and D. Wobig*, Annalen, 1970, **731**, 120.
22. *H. Ulrich, B. Tucker, and A. A. R. Savigh*, Tetrahedron, 1966, **22**, 1565.
23. *K. Burger, J. Albanbauer, and M. Eggersdorfer*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, **14**, 766; *K. Burger, J. Albanbauer, and W. Foag*, ibid., p. 767.
24. *G. H. Birum and C. N. Mathews*, Chem. Comm., 1967, 137.
25. *F. Ramirez, C. P. Smith, and J. F. Pilot*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 6726.
26. *T. Minami, M. Fukuda, M. Abe, and T. Agawa*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, **46**, 2156; *T. Minami, F. Takimoto, and T. Agawa*, ibid., 1975, **48**, 3259.
27. *K. C. Rice and U. Weiss*, Tetrahedron Letters, 1973, 1615.
28. *C. L. Pedersen and O. Buchardt*, Acta Chem. Scand., 1973, **27**, 271.
29. *P. G. Mente. H. W. Heine, and G. R. Scharoubim*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 4547.
30. *O. Buchardt and P. L. Kumler*, Acta Chem. Scand., 1969, **23**, 2149.
31. *A. A. Santilli and T. S. Osdene*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 4268.
32. *E. Testa and L. Fontanella*, Farmaco Ed., Sci., 1965, **20**, 323.
33. *M. E. Derieg and L. H. Sternbach*, J. Heterocyclic Chem., 1966, **3**, 237.
34. *K. Schenker*, Helv. Chim. Acta, 1968, **51**, 413.
35. *D. Misiti and V. Rimatori*, Gazzetta, 1971, **101**, 167.
36. *K. Peseke*, J. parkt. Chem., 1975, **317**, 648.
37. *S. Ito*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, **43**, 1924.
38. *N. V. Dudykina and V. A. Zagorevski*, Chem. Abs., 1966, **65**, 683 [*Н. В. Дудыкина, В. А. Загоревский.* — В сб.: Синтез природных соединений, их аналогов и фрагментов. М.-Л., Наука, с. 134—138].
39. *S. Raines, C. A. Kovacs, S. Goldstein, and E. P. Palopoli*, J. Medicin. Chem., 1968, **11**, 895.
40. *H. Mantsch, V. Zanker, W. Seilfert, and G. Prell*, Annalen, 1969, **723**, 95.
41. *H. Lund, P. Lunde, and F. Kaudmann*, Acta Chem. Scand., 1966, **20**, 1631.
42. *R. Jacquier, J.-L. Olive, C. Petrus, and F. Petrus*, Tetrahedron Letters, 1975, 2979.
43. *C. Kaneko, and S. Yamada*, Tetrahedron Letters, 1967, 5233.
44. *W. Mellesics, G. Silverman, and L. H. Sternbach*, Monatsh., 1967, **98**, 633.
45. *W. Ried and R. Dietrich*, Annalen, 1963, **666**, 113, 135.
46. *K.-H., Wünsch and A. Ehiers*, Z. Chem., 1970, **10**, 361.
47. *I. W. J. Still, M. T. Thomas, and A. M. Clish*, Canad. J. Chem., 1975, **53**, 276.
48. *C. A. Grob and J. Ide*, Helv. Chim. Acta, 1974, **57**, 2562.
49. *O. K. J. Kovacs, B. Edström, and B. Sjöberg*, Acta Chem. Scand., 1973, **27**, 677.
50. *N. J. Leonard and R. Y. Ning*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 3928.
51. *D. N. Reinboudt*, Rec. Trav. chim., 1973, **92**, 20.
52. *J. Krapcho, C. F. Turk, and J. J. Pjala*, J. Medicin. Chem., 1968, **11**, 361.
53. *H. Kugita, H. Inoue, M. Ikezaki, M. Konda, and S. Takeo*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1970, **18**, 2284; 1971, **19**, 595.
54. *J. I. G. Cadogan and S. Kulik*, Chem. Comm., 1970, 233.
55. *D. Misiti, V. Rimatori, and Gatta*, J. Heterocyclic Chem., 1973, **10**, 689.
56. *H. Kawamoto, T. Matsuo, S. Morosawa, and A. Yokoo*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, **46**, 3898.

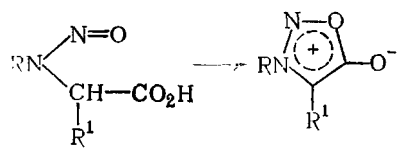
57 *B. Basil, E. J. C. Coffee, D. C. Gell, D. R. Maxwell, D. J. Sheffield, and K. R. H. Wooldridge*, J. Medicin. Chem., 1970, **13**, 403.
58. *J. Klosa*, J. prakt. Chem., 1967, **36**, 5.
59. *T. A. Harrow, C. E. Harrison, and W. R. N. Williamson*, J Chem. Soc. (C), 1971, 2098.

20.4. МЕЗОИОННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

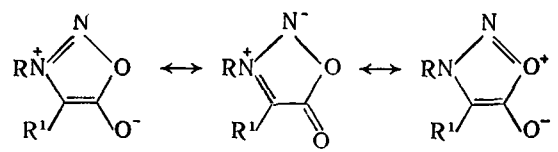
С. А. РАМСДЕН (May and Baker Ltd., Dagenham)

20.4.1. ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

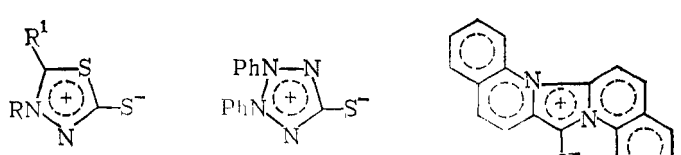
Концепция мезоионных молекул предложена в 1949 г. Бейкером и Оллисом [1а], которые установили, что строение *N*-фенилсиднона (**2**; R = Ph, R^1 = H), образующегося при циклодегидратации *N*-нитрозо-*N*-фенилглицина (**1**; R = Ph, R^1 = H) (схема 1), можно представить только в виде резонансного гибрида многих диполярных и тетраполярных канонических форм, например (**3**)—(**5**). Чтобы описать этот тип гетероциклов, Бейкер и Оллис предложили термин «мезоионный» (*мезо*мерный + *ионный*); кроме сиднонов описаны и другие мезоионные соединения. К ним относятся 1,3,4-тиадиазолийтиолаты-2 (**6**), полученные Бушем в 1895 г. (их диполярная структура была установлена Шенбергом в 1938 г. [1б]), 1,2,3,4-тетразолийтиолат-5 (дегидродитизон) (**7**), полученный Эмилем Фишером в 1882 г., и пигмент красный Бестхорна (**8**) (1904 г.). Была предсказана возможность существования и других мезоионных систем, и впоследствии многие новые системы были получены.



(1)



(3) (4) (5)

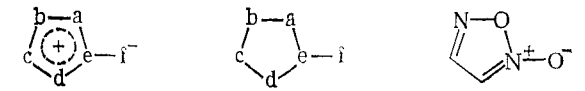


(6) (7) (8)

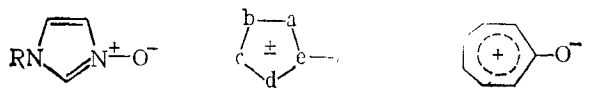
Химии мезоионных соединений посвящены фундаментальные обзоры [2—9]. В обзоре [9], охватывающем литературу до конца 1975 г., рекомендовано следующее видоизменение исходного определения мезоионных соединений.

«*Соединение удобно называть мезоионным, если оно представляет собой пятичленный гетероцикл, который нельзя удовлетворительно изобразить никакой ковалентной или полярной структурой и который имеет секстет электронов, связанный с пятью атомами, составляющими цикл*».

В соответствии с этим определением, мезоионные молекулы представляют формулами общего вида (**9**), в которых a, b, c, d, e и f — атомы и группы, составленные из подходящим образом замещенных атомов углерода или гетероатомов. Ограничения, накладываемые на атомы или группы a—f в структуре (**9**), число возможных мезомерных структур (см. разд. 20.4.2) и связь мезоионных соединений (**9**) с другими гетероциклическими системами, имеющими тот же σ-скелет (**10**), обсуждены в обзоре [9]. Отметим в этой связи, что, согласно общепринятой точке зрения, пятичленные гетероциклические *N*-оксиды (и родственные *N*-имины и илиды), примерами которых могут служить соединения (**11**) и (**12**), удовлетворительно изображаются с помощью единственной диполярной структуры; соединения этого типа поэтому не относят к числу мезоионных. Первоначально предлагалось изображать мезоионные соединения структурами типа (**13**), однако это неопределенное изображение не привилось и предпочтительной является структура типа (**9**), которая символизирует делокализацию π-электронов по мезоионному циклу в сочетании с частичным положительным зарядом; экзоциклическая группа (*f*) несет соответствующий частичный отрицательный заряд. Эта поляризация мезоионных соединений, при которой цикл стремится к структуре с секстетом электронов, привела к их описанию как ароматических соединений и рассмотрению аналогий со структурой тропона (**14**). Некоторые мезоионные молекулы действительно обладают свойствами, которые ассоциируются с классическими представлениями об ароматичности, однако из-за разнообразия свойств этой большой группы гетероциклов ныне вряд ли целесообразно описывать их как ароматические.

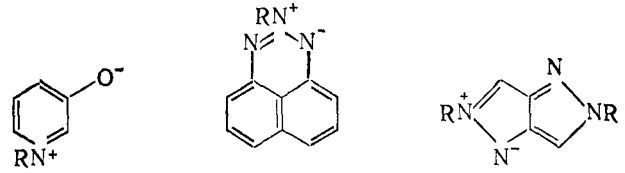


(9) (10) (11)



(12) (13) (14)

Первоначальное определение мезоионных соединений заключало в себе возможность существования шестичленных мезоионных соединений. Позднее [9] этот термин был оставлен лишь для пятичленных гетероциклов типа (**9**). Шестичленные диполярные гетероциклы типа пиридинийолатов-3 (**15**) [10, 11] лучше всего описывать как мезомерные бетаины. Такие полициклические системы, как триазафеналены (**16**) [11] и пиразоло[3,4-*d*]пиразолы (**17**) [12], также следует описывать как мезомерные бетаины, а мезоионные соединения можно рассматривать в качестве специфического типа пятичленных мезомерных бетаинов.

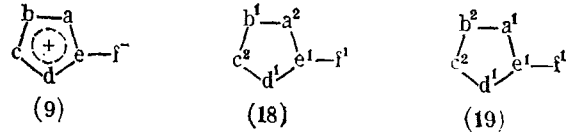


(15) (16) (17)

20.4.2. КЛАССИФИКАЦИЯ МЕЗОИОННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

20.4.2.1. Два типа мезоионных гетероциклов

Определение термина «мезоионный» [9] ограничивает его применение описанием пятичленных гетероциклов общей формулы (**9**) (см. разд. 20.4.1). Мезоионные соединения (**9**) могут быть двух типов (А и Б) и иметь различные электронные структуры [9]. Различие между ними видно из рассмотрения структур (**18**) (тип А) и (**19**) (тип Б) (цифры у атомов a—f означают число электронов, формально принадлежащих каждому из них). Сидноны (**2**) и 1,3,4-тиадиазолийтиолаты (**6**) являются мезоионными соединениями типа А, в то время как 1,2,3,4-тетразолийтиолат-5 (**7**) относится к типу Б

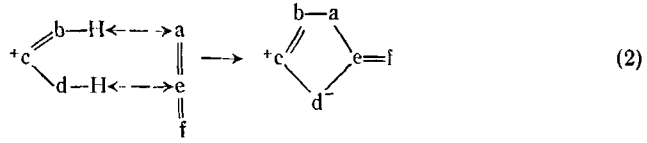


(9) (18) (19)

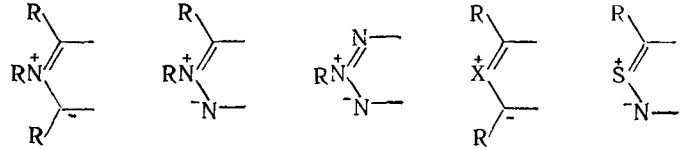
20.4.2.2. Мезоионные соединения типа А

Если атомы или группы a—f в структуре (**9**) мезоионных соединений типа А выбирать из числа подходящим образом замещенных атомов углерода, азота, кислорода или серы, то возможно 144 различных типа мезоионных структур. Описаны производные 48 таких систем [9]. Кроме того, известны два примера мезоионных гетероциклов типа А, содержащих селен.

Многие мезоионные соединения типа А способны участвовать в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения; из этого можно сделать вывод, что в их электронную структуру значительный вклад вносят канонические формы типа (**22**). Можно представить себе, что структура (**22**) образуется из 1,3-диполя (**20**) и гетерокумулена (**21**) (схема 2); такая связь мезоионных соединений типа А с 1,3-диполярным фрагментом создает возможность удобного подразделения соединений этого класса [9]. Большинство из известных систем типа А включают азотсодержащие 1,3-диполярные фрагменты (**23**), (**24**) и (**25**). Известны также мезоионные системы, образованные из халкогенсодержащих 1,3-диполей (**26**; X = O, S, Se) и тиокарбонилиминов (**27**).



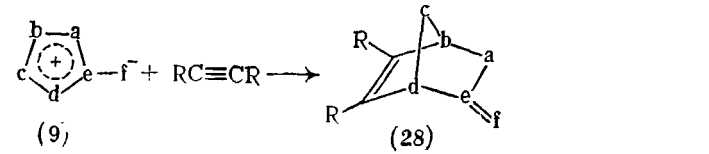
(20) (21) (22) (2)



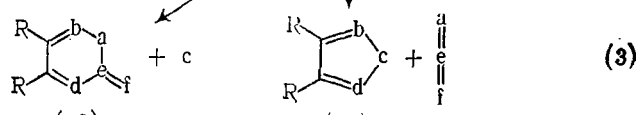
(23) (24) (25) (26) (27)

Известны реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения систем типа А с различными 1,3-диполярофилами [13] (схемы 3—5). Присоединение алкинов (схема 3) первоначально приводит к бициклическому аддукту (**28**), который редко удается выделить, но при его фрагментации образуется гетероциклическая система (**30**) и гетерокумулен (a=e=f). Это открывает важный путь синтеза многих систем типа (**30**) (см. разд. 20.4.22). В немногих случаях наблюдается альтернативная фрагментация аддуктов (**28**; c = S, Se), приводящая к шестичленному продукту (**29**). Присоединение алкенов (схема 4) также дает бициклические аддукты (**31**), причем во многих реакциях эти продукты стабильны и могут быть выделены. В некоторых случаях, однако, аддукт (**31**) претерпевает ретро-1,3-диполярное циклоприсоединение (циклореверсию), превращаясь в неустойчивый 1,3-диполь (**32**), который далее или перегруппировывается в стабильный изомер (**34**; R = H) в результате переноса протона, или, в присутствии избытка 1,3-диполярофила, дает аддукт (**33**). В случае гетерокумуленов (схема 5) возможно образование четырех изомерных бициклоаддуктов, например (**35**) и (**36**). Ряд аддуктов этого типа выделен, но часто происходит фрагментация с потерей другого гетерокумуленового фрагмента (a=e=f) и образуется новая мезоионная система типа А,

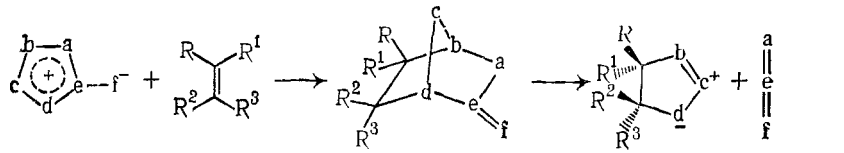
например (37) или (38). Это является удобным путем получения некоторых мезоионных систем.



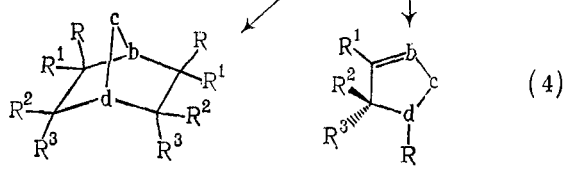
(9) (28)



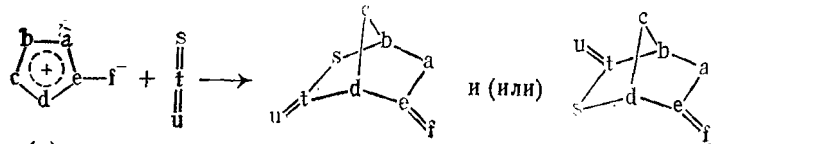
(29) (30) (3)



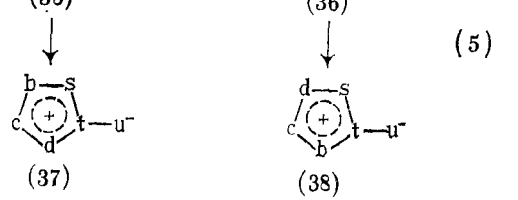
(9) (31) (32)



(33) (34) (4)



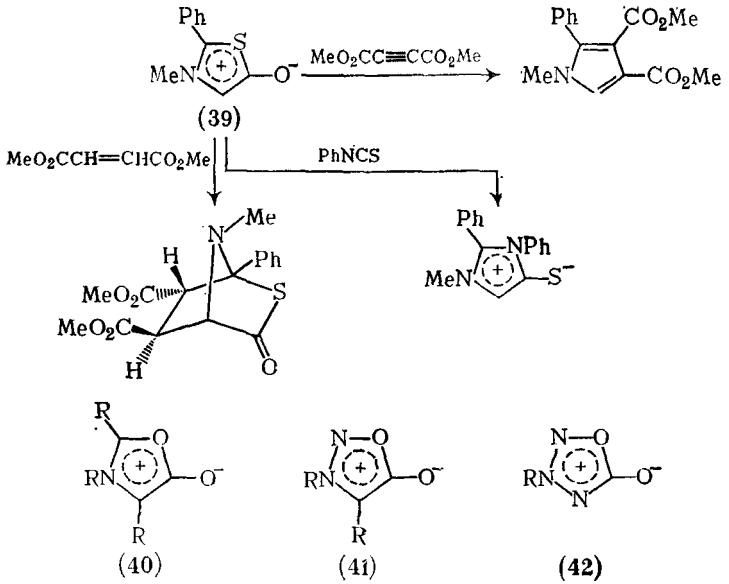
(9) (35) (36) (5)



(37) (38)

Рассмотренные превращения мезоионных соединений типа А в процессе 1,3-диполярного циклоприсоединения (схемы 3—5) иллюстрируются тремя реакциями 1,3-тиазолийолата-5 (39) (схема 6) [14]. Реакционная способность систем типа А по отношению к 1,3-диполярофилам уменьшается с увеличением числа атомов

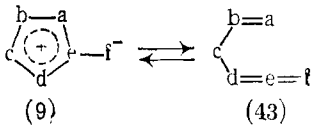
азота в 1,3-диполярном фрагменте, т. е. активность понижается в ряду: (23) > (24) > (25). Так, 1,3-оксазолийолаты-5 (мюнхноны) (40) более активны, чем сидноны (41), а 1,2,3,4-оксатриазолийолаты-5 (42) проявляют слабую 1,3-диполярную активность или лишены ее полностью.



(39) (6)

(40) (41) (42)

На основании некоторых реакций циклоприсоединения систем типа А (9) можно сделать вывод, что такие соединения могут находиться в равновесии с небольшими количествами валентных таутомеров (43) (схема 7) [7]. Таутомеры (43) могут возникать также при некоторых фотохимических превращениях соединений типа А.

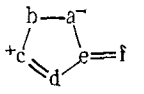


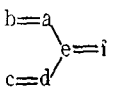
(9) (43) (7)

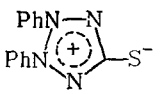
20.4.2.3. Мезоионные соединения типа Б

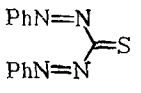
Если атомы или группы a—f выбираются из подходящим образом замещенных атомов углерода, азота, кислорода и серы, возможны 84 различные мезоионные системы типа Б (44). Однако пока описаны представители только восьми систем [9]. Можно предположить, что некоторые из возможных систем должны быть более стабильны, чем их валентные таутомеры (45). Например, дегидродитизон (46) устойчивее своего ациклического изомера (47), в то же время трикетоны (49) более стабильны, чем мезоионные

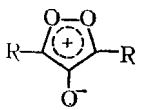
изомеры (48). В химии мезоионных соединений типа Б очень важную роль играет валентная таутомерия типа (44)⇄(45), и многие реакции этих систем можно объяснить, допуская первоначальное раскрытие цикла с образованием интермедиатов типа (45).

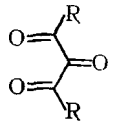

(44)


(45)


(46)

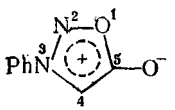

(47)

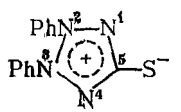

(48)


(49)

20.4.3. НОМЕНКЛАТУРА МЕЗОИОННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

В настоящее время используют несколько способов наименования мезоионных соединений. В данной монографии принята номенклатура, рекомендуемая Британским химическим обществом. Цикл называют как подходящий катион, а экзоциклическую группу — как соответствующий анион. Например, систематическое название *N*-фенилсиднона (50) — мезоионный 1,2,3-оксадиазолийолат-5, а дегидродитизона (51) — мезоионный 1,2,3,4-тетразолийтиолат-5. Эта система наименования мезоионных соединений несколько отличается от использованной в обзоре [9], где подчеркивается двоесвязанность экзоциклической группы; например, *N*-фенилсиднон (50) назывался бы мезоионным 1,2,3-оксадиазолоном-5.


(50)


(51)

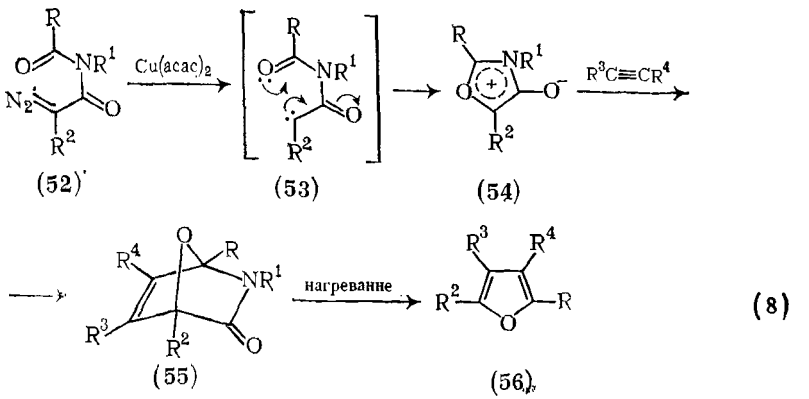
Часто используется альтернативный метод, согласно которому мезоионные системы рассматриваются как ангидриды. Так, *N*-фенилсиднон (50) называют ангидро-5-гидрокси-3-фенил-1,2,3-оксадиазолийгидроксид. Эта система обычно применяется в более старой литературе.

20.4.4. МЕЗОИОННЫЕ ОКСАЗОЛЫ ТИПА А

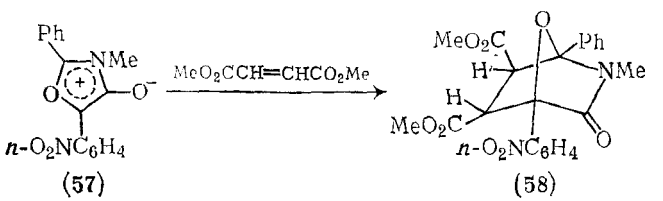
20.4.4.1. 1,3-Оксазолийолаты-4 (54)

Производные мезоионной системы (54) получены при термическом разложении диазопроизводных (52) с использованием ацетилацетоната меди (выходы средние) [15, 16]. Полагают, что

механизм этой реакции включает образование промежуточного карбена (53), который циклизуется, давая красный кристаллический мезоионный продукт (54) (схема 8).


(52) (53) (54) (55) (56)

(8)

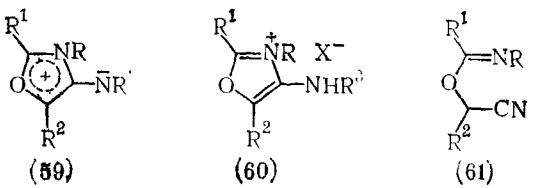

(57) (58)

(9)

1,3-Оксазолийолаты-4 (54) являются активными 1,3-диполями. При реакциях с ацетиленами выделяют как первоначально образующиеся 1,3-диполярные циклоаддукты (55), так и замещенные фураны (56). Взаимодействие соединения (57) с диметилфумаратом с количественным выходом приводит к аддукту (58) (схема 9) [15, 16].

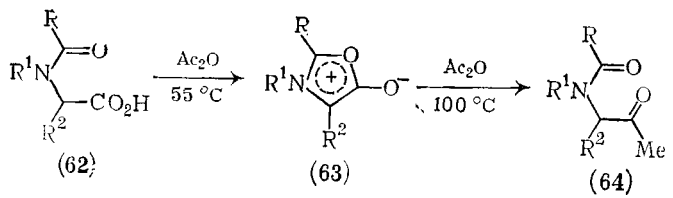
20.4.4.2. 1,3-Оксазолийаминиды-4 (59)

Хотя при взаимодействии нитрилов (61) с кислотами или с ацилперхлоратами получаются соли (60), превращение последних в свободные мезоионные системы (59) осуществить не удалось [17].


(59) (60) (61)

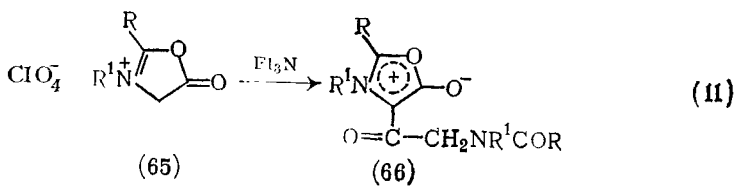
20.4.4.3. 1,3-Оксазолийолаты-5 (мюнхноны) (63)

Мезоионные 1,3-оксазолийолаты-5 (**63**) обычно называют мюнхнонами (ср. сидноны, разд. 20.4.10.1); им посвящены обзоры [7, 9, 18]. Они получаются с высоким выходом при циклодегидратации α-ациламинокислот (**62**), обычно с использованием уксусного ангидрида при температурах, не превышающих 60 °C [7]. При более высоких температурах (100 °C) мезоионный продукт (**63**) реагирует с уксусным ангидридом, образуя метилкетоны (**64**) (схема 10). Предполагают, что мезоионные 1,3-оксазолийолаты-5 (**63**) являются интермедиатами в превращении аминокислот по Дейкину — Уэсту [$RCH(NH_2)CO_2H \rightarrow$ (**62**) $\rightarrow$ (**63**) $\rightarrow$ (**64**) [19]. Сходным путем получены производные бициклической системы [см. формулу (**69**); (с. в.)] [20].



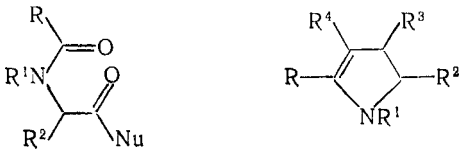
(62) (63) (64) (10)

Тризамещенные производные (**63**) представляют собой желтые кристаллы, исключительно чувствительные к влаге [7]; производные (**63**; $R^2 = H$), не замещенные в положении 4, не удается выделить из-за нестабильности [18]. Перхлораты этих незамещенных производных (**65**) можно получить из α-ациламинокислот (**62**; $R^2 = H$), если в качестве циклодегидратирующего агента использовать смесь уксусного ангидрида и хлорной кислоты [21]. При действии основания на перхлораты (**65**) образуются свободные мезоионные соединения (**63**; $R^2 = H$), которые необходимо немедленно вводить в реакцию, так как в противном случае происходит димеризация и получается замещенное в положении 4 соединение (**66**) (схема 11) [21].



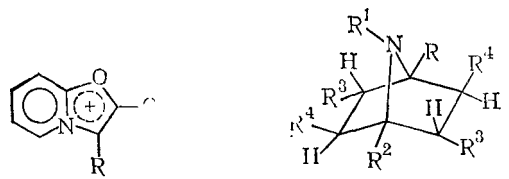
(65) (66) (11)

Мюнхноны (**63**) очень чувствительны к нуклеофильной атаке и при действии воды, спиртов и первичных аминов превращаются в соответствующие производные α-ациламинокислот (**67**; Nu = OH, OR, NHR) [7]. Не замещенные в положении 4 соединения (**63**; $R^2 = H$) подвергаются электрофильному замещению в это положение, однако продукты замещения могут быть выделены только в тех случаях, когда этот заместитель является сильным акцептором электронов, например (**63**; $R^2 = CF_3CO$, ArN_2) [18, 21].

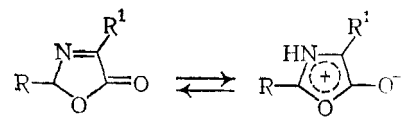


(67) (68)

1,3-Оксазолийолаты-5 (**63**) представляют собой высокоактивные 1,3-диполи, и их реакции циклоприсоединения были широко изучены [7, 9]. Присоединение к этим соединениям алкинов приводит к пирролам (ср. схему 3); при этом нет необходимости выделять мезоионный предшественник, который может быть генерирован из α-ациламинокислоты (**62**) *in situ* [7, 22]. С алкенами часто образуются 2-пирролины (**68**), но с избытком диполярофила могут быть получены бициклические аддукты (**70**) (ср. схему 4) [7]. Реакция с сероуглеродом приводит к мезоионным 1,3-тиазолийтиолатам-5 (см. разд. 20.4.7.3) [7]. Изучено множество других диполярофилов, что открывает пути к разнообразным новым продуктам [9]. В растворе азлактоны (**71**) находятся в равновесии с мезоионными таутомерами (**72**) (схема 12); следует отметить, что азлактоны (**71**) вступают в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с алкинами и алкенами [23].



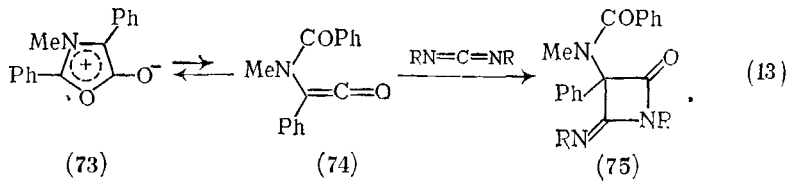
(69) (70)



(71) (72) (12)

Некоторые реакции циклоприсоединения мезоионных 1,3-оксазолийолатов-5 (например, **73**) дают основание предполагать, что в растворе присутствует в небольшой концентрации валентно таутомерный кетен (например, **74**). Так, 3-метил-2,4-дифенил-1,3-окс-

азолийолат-5 (73) при взаимодействии с карбодиимилами дает иминоазетидоны (75) (схема 13; с. в.) [24].

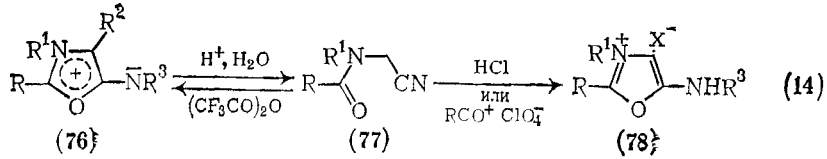


(13)

(73) (74) (75)

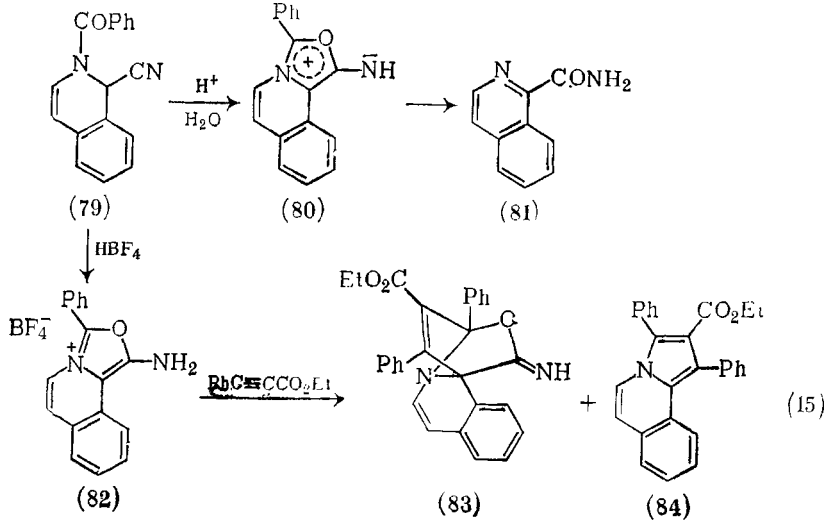
20.4.4.4. 1,3-Оксазолийаминиды-5 (76)

Действие трифторуксусного ангидрида на замещенный нитрил (77) приводит к относительно нестабильному кристаллическому мезоионному 1,3-оксазолийаминиду-5 (76; $R^2 = H$, $R^3 = COCF_3$), который при мягком кислотном гидролизе превращается в исходное соединение (77) (схема 14) [25]. При взаимодействии с хлоридом водорода, ацетилперхлоратом или бензоилперхлоратом нитрилы (77) дают соли 1,3-оксазолия (78; $R^3 = H$, MeCO, PhCO) [26]. С диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты мезоионное соединение (76; $R^2 = H$, $R^3 = COCF_3$) вступает в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, приводящую к соответствующему пирролу в результате элиминирования трифторацетилизоцианата от промежуточного образующегося аддукта [25].



(14)

(76) (77) (78)



(79) (80) (81) (82) (83) (84)

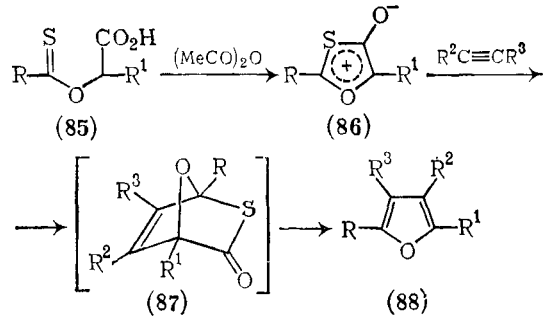
(15)

Показано, что получение альдегидов при кислотном гидролизе соединений Райссерта протекает через промежуточный мезоионный 1,3-оксазолийаминид-5 (схема 15) [27]. Например, соединение Райссерта (79) дает с HBF_4 соль (82). Хотя мезоионный интермедиат (80) и не выделен в свободном состоянии, его образование может быть доказано реакциями с ацетиленовыми 1,3-диполярофилами. Так, соль (82) дает с этиловым эфиром фенилпропиоловой кислоты аддукт (83) и пирроло[2,1-*a*]изохинолин (84) [27]. Соединение (84) может быть получено непосредственно из аддукта (83) при 220 °C с потерей изоциановой кислоты.

20.4.5. МЕЗОИОННЫЕ ОКСАТИОЛЫ ТИПА А

20.4.5.1. 1,3-Оксатиолийолаты-4 (86)

Мезоионные 1,3-оксатиолийолаты-4 (86) образуются при циклодегидратации производных кислот (85) под действием уксусного ангидрида (схема 16). Эти соединения не удается выделить из-за их нестабильности, но они захватываются ацетиленами *in situ* и превращаются через бициклические аддукты (87) в замещенные фураны (88) [28].

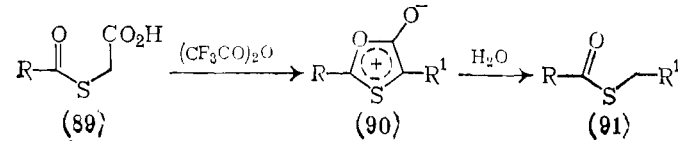


(16)

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

20.4.5.2. 1,3-Оксатиолийолаты-5 (90)

Циклодегидратация кислот (89) с помощью трифторуксусного ангидрида дает мезоионные 1,3-оксатиолийолаты-5 (90; $R^1 = CF_3CO$), которые выделяются в виде красных кристаллов (схема 17) [29]. Гидролиз этих производных гладко приводит к кетонам (91; $R^1 = CF_3CO$).



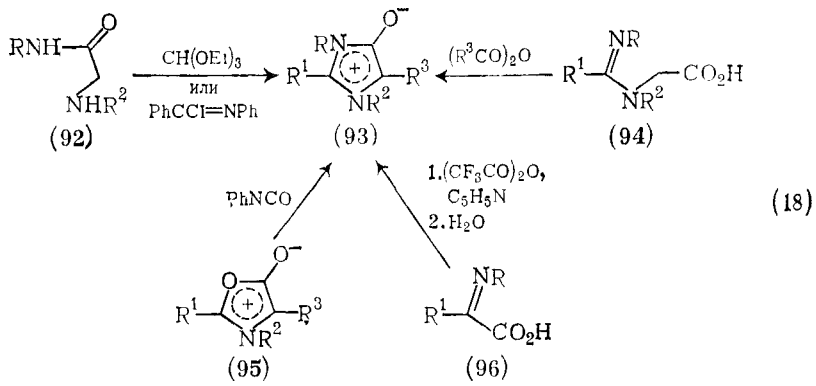
(17)

(89) (90) (91)

20.4.6. МЕЗОИОННЫЕ ДИАЗОЛЫ ТИПА А

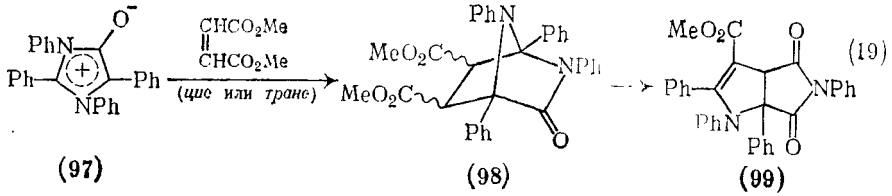
20.4.6.1. 1,3-Диазолийолаты-4 (93)

Методы получения мезоионных 1,3-диазолийолатов-4 (**93**) представлены на схеме (18). Хорошими общими путями синтеза являются циклизация аминоамидов (**92**) с использованием триэтилортоформиата или *N*-фенилбензимидоилхлорида [30] и ангидроацилирование *N*-(*N*-фенилбензимидоил)аминокислот (**94**) с образованием продуктов (**93**; R^3 = COR) [31]. Для синтеза этих соединений используют также 1,3-диполярное циклоприсоединение фенилизоцианата к мезоионным 1,3-оксазолийолатам-5 (**95**; R^1 = = R^3 = Ph, R^2 = Me) [32] и взаимодействие анила бензоилмуравьиной кислоты [α-(фенилимино)фенилуксусной кислоты] (**96**; R = R^1 = Ph) с трифторуксусным ангидридом и пиридином, сопровождаемое гидролизом [33]; промежуточный трифторацетат может быть выделен до гидролиза.



(18)

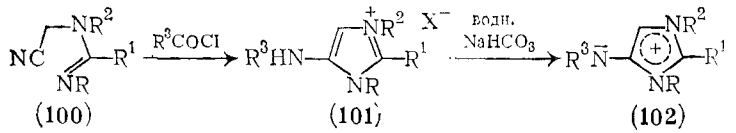
1,3-Диазолийолаты-4 (**93**) удивительно стабильны и, по-видимому, не реагируют с кислотами, щелочами или аминами. Тетрафенилзамещенное (**93**; R = R^1 = R^2 = R^3 = Ph) вступает с алкинами в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, приводящие к ожидаемым пирролам [33]. Бициклические аддукты (**98**), возникающие при 1,3-диполярном циклоприсоединении с диметилфумаратом или диметилмалеинатом, не могут быть выделены, но отщепляют метанол и превращаются в бициклический продукт (**99**) (схема 19) [33].



(19)

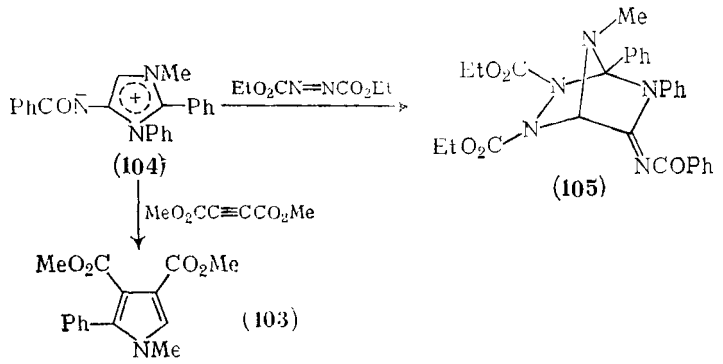
20.4.6.2. 1,3-Диазолийаминиды-4 (102)

Представители этой системы получаются взаимодействием нитрила (**100**; R = R^1 = Ph, R^2 = Me) с хлорангидридами кислот и обработкой образующейся соли (**101**; X = Cl) водным раствором бикарбоната натрия (схема 20) [34]. Эти гетероциклы представляют собой желтые кристаллические вещества. Реакцией амидинов $R^2N{=}CR^1{-}NHR$ с галогенацетонитрилами XCH_2CN могут быть получены диазолиевые соли (**101**; R^3 = H), но при действии на них оснований свободную мезоионную систему (**102**; R^3 = H) выделить не удается [35]; бромид (**101**; R = R^1 = R^2 = Ph, R^3 = H, X = Br) при взаимодействии с гидроксидом натрия превращается в нитрил (**100**; R = R^1 = R^2 = Ph). Соли 4-амино-1,3-диазолия (**101**; R^3 = H) дают при действии уксусного ангидрида соответствующие *N*-ацетильные производные (**101**; R^3 = COMe) [35].



(20)

С диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты 1,3-диазолийаминиды-4 (**104**) быстро превращаются в пирролы (**103**) (схема 21). Продуктом реакции с диэтиловым эфиром азодикарбоновой кислоты является бициклический аддукт (**105**); сходный аддукт 1 : 1 образуется с диметилмалеинатом [34].

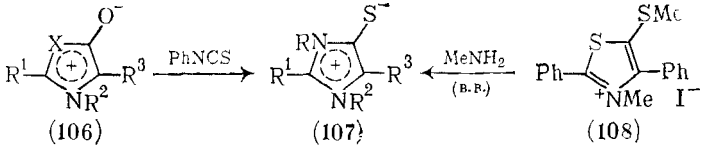


(21)

20.4.6.3. 1,3-Диазолийтиолаты-4 (107)

Эти соединения получают 1,3-диполярным циклоприсоединением фенилизотиоцианата к мезоионным 1,3-оксазолийолатам-5 (**106**; X = O) [36] или 1,3-тиазолийолатам-5 (**106**; X = S) [37]. Соединение (**107**; R = R^2 = Me, R^1 = R^3 = Ph) получено также при взаимодействии тиазолийиодида (**108**) с метиламином (схема 22).

Стабильные мезоионные системы (**107**) образуют соли с метилиодидом

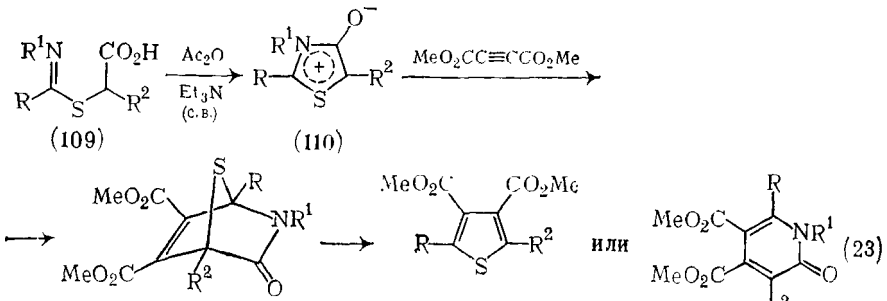


(106) (107) (108) (22)

20.4.7. МЕЗОИОННЫЕ ТИАЗОЛЫ ТИПА А

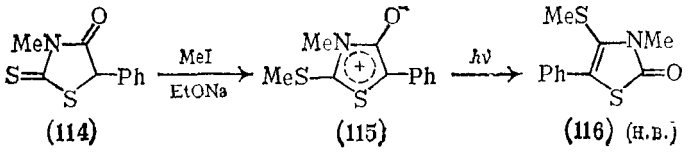
20.4.7.1. 1,3-Тиазолийолаты-4 (110)

Циклодегидратация кислот (**109**) действием уксусного ангидрида в присутствии триэтиламина при комнатной температуре приводит к мезоионным 1,3-тиазолийолатам-4 (**110**) (схема 23). Сходная последовательность реакций при использовании в качестве исходного соединения (2-пиридилтио)уксусной кислоты дает бициклические производные. Для получения соединений со свободным положением 5 (**110**; $R^2 = H$) необходимы мягкие условия, так как в противном случае идут дальнейшие превращения мезоионного соединения [38]. Альтернативный способ получения с высоким выходом соединений типа (**110**) основан на взаимодействии 5-фенилроданинов, например (**114**), с алкилиодидами и этоксидом натрия (схема 24) [39].



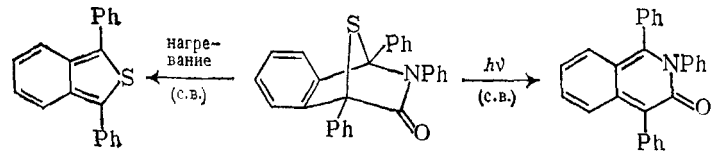
(109) (110) (111) (112) (113) (23)

Мезоионные соединения (**110**; $R^2 = H$) чувствительны к действию влаги. Восстановление борогидридом натрия трифенилзамещенного (**110**; $R = R^1 = R^2 = Ph$) приводит к соответствующему тиазолинону-4, а ацетил- и бензоилперхлораты дают тиазолийперхлораты. Мезоионное соединение (**115**) при УФ-облучении перегруппировывается в изомерный 1,3-тиазолон-2 (**116**) (схема 24).



(114) (115) (116) (н.в.) (24)

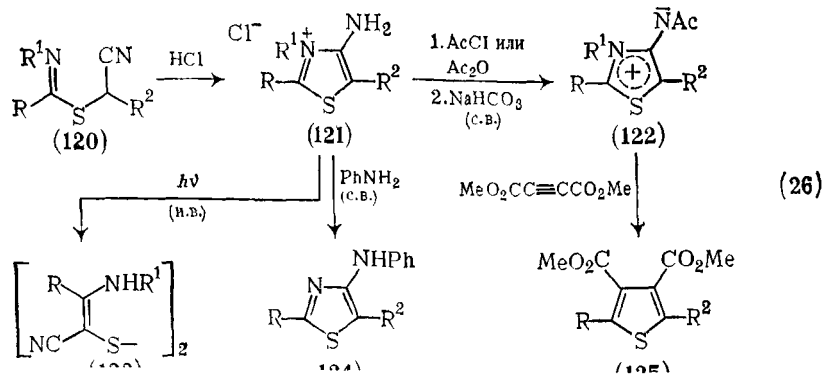
Направление реакций 1,3-тиазолийолатов-4 (**110**) с ацетиленами зависит от типа замещения. Трифенилзамещенное (**110**; $R = R^1 = R^2 = Ph$) при взаимодействии с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты подвергается обычному 1,3-диполярному циклоприсоединению с элиминированием фенилизоцианата, которое приводит с высоким выходом к производному тиофена (**112**; $R = R^1 = Ph$) (см. схему 23). Напротив, соединение со свободным положением 5 (**110**; $R = R^1 = Ph$, $R^2 = H$) при реакции с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты с высоким выходом превращается в пиридон (**113**; $R = R^1 = Ph$, $R^2 = H$), образующийся в результате элиминирования серы из бициклического интермедиата (**111**) (см. схему 23) [38]. При использовании в качестве 1,3-диполярофила дегидробензола удается выделить с высоким выходом аддукт (**118**). Термическое разложение этого соединения приводит к дифенилбензо[*c*]тиофену (**117**), тогда как фотохимическая фрагментация дает 1,2,4-трифенилизохинолон-3 (**119**) (схема 25) [40]. Мезоионные 1,3-тиазолийолаты-4 (**110**) реагируют с олефиновыми 1,3-диполярофилами, превращаясь в циклоаддукты состава 1 : 1 [41].



(117) (118) (119) (25)

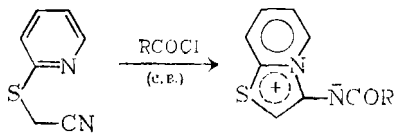
20.4.7.2. 1,3-Тиазолийаминиды-4 (122)

Циклизация нитрилов (**120**) действием хлорида водорода приводит к 1,3-тиазолийхлоридам (**121**), которые после обработки ацетилхлоридом или уксусным ангидридом, а затем основанием превращаются в *N*-ацетильные производные (**122**) (схема 26)



(120) (121) (122) (26)

[42]. Аналогично, обработка изоцианатом калия дает *N*-карбамоильное производное. Сходное превращение (2-пиридилтио)ацетонитрила (**126**) приводит к бициклическим производным (**127**) (схема 27) [43].



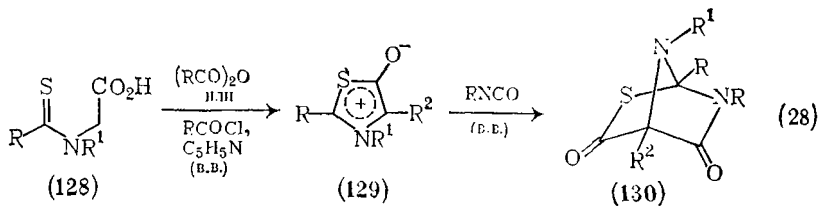
(126) (127) (27)

Дифенил-1,3-тиазолийаминид-4 (**122**; $R = R^1 = Ph$, $R^2 = 4$) вступает с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, конечными продуктами которой оказываются тиофеновое соединение (**125**; $R = Ph$, $R^2 = H$) и *N*-бензоил-*N'*-фенилкарбодиимид (см. схема 26) [44].

Обработка основанием солей (**121**) не приводит к незамещенным мезоионным соединениям. Хлориды (**121**; $R = Ph$, *n*-$MeOC_6H_4$, $R^1 = Ph$, $R^2 = H$), взаимодействуя с анилином при комнатной температуре, превращаются в 4-анилино-1,3-тиазолы (**124**; $R = Ph$, $n = MeOC_6H_4$, $R^2 = H$) [45]. Фотолиз хлоридов (**121**) в водном растворе дает дисульфиды (**123**) (см. схему 26) и кетоамидины $RCOCHR^2{=}NHNHR^1$ с высоким выходом [46].

20.4.7.3. 1,3-Тиазолийолаты-5 (129)

Лучшим методом получения мезоионных соединений (**129**; $R^2 = H$) является действие ангидридов кислот или хлорангидридов в пиридине при комнатной температуре на *N*-тиобензоилглицины (**128**) (схема 28) [47, 48]. При более высокой температуре получаются 4-ацилзамещенные (**129**; $R^2 = COR$) [48]. Другие реакции электрофильного замещения также направляются в положение 4 и приводят к бром-, под-, хлормеркур- и ацетоксимеркурзамещенным (**129**; $R^2 = Br$, I, HgCl или HgOCOMe) [48]. Альтернативный способ получения 1,3-тиазолийолатов (**129**) заключается в 1,3-диполярном циклоприсоединении (н. в.) COS к мезоионным 1,3-оксазолийолатам-5 (**63**) (см. разд. 20.4.4.3) [36, 49].



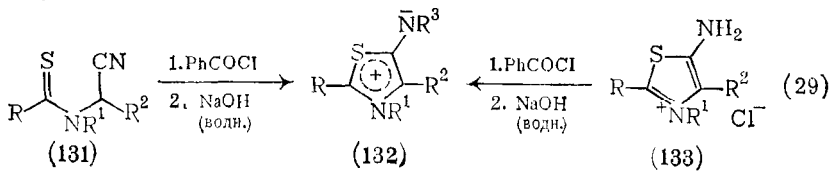
(128) (129) (130) (28)

Мезоионные 1,3-тиазолийолаты-5 (**129**) являются стабильными кристаллическими соединениями бледно-желтого цвета. 4-Ацилзамещенные (**129**; $R^2 = COR$) очень стабильны и не реагируют с

1,3-диполярофилами, однако соединения со свободным положением 4 (**129**; $R^2 = H$) способны к разнообразным реакциям циклоприсоединения. С ацетиленовыми диполярофилами они дают с высокими выходами пирролы, причем мезоионный предшественник (**129**) удобно генерировать *in situ*. С олефиновыми диполярофилами или гетерокумуленами образуются интересные аддукты состава 1 : 1. Особенно следует отметить реакции с активированными изоцианатами (например с *n*-толуолсульфонил- и бензоилизоцианатами), которые приводят при комнатной температуре с высокими выходами к аддуктам (**130**) [14].

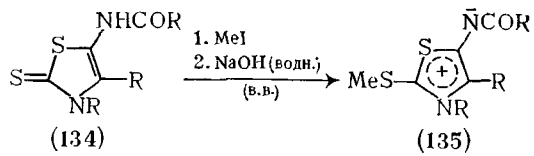
20.4.7.4. 1,3-Тиазолийамииниды-5 (132)

Тиобензоиламиноацетонитрилы (**131**; $R = Ph$) при действии бензоилхлорида и последующей обработке водным раствором щелочи превращаются с высоким выходом в *N*-бензоил-1,3-тиазолийаминиды-5 (**132**; $R = Ph$, $R^3 = COPh$) (схема 29). Другой способ включает получение из нитрилов (**131**) и хлорида водорода 5-амино-1,3-тиазолийхлоридов (**133**) (в. в.), которые далее в сходных с предыдущим методом условиях превращаются в мезоионные *N*-бензоильные производные (**132**; $R^3 = COPh$) (схема 29). Обработка соединений (**133**) фенилизоцианатом, сульфурилхлоридом или азотистой кислотой приводит к бензамидо- (**132**; $R^3 = CONHPh$), сульфонил- (**132**; $R^3 = SO_2Ph$) и нитрозозамещенным (**132**; $R^3 = NO$). Мезоионные 1,3-тиазолийаминиды-5 со свободным положением 4 (**132**; $R^2 = H$) могут быть подвергнуты бромированию [30, 50].



(131) (132) (133) (29)

Второй путь синтеза этих мезоионных циклических систем заключается в метилировании 5-ациламино-4-тиазолинтионов-2 (**134**) и последующей обработке щелочью промежуточно образующегося иодида (схема 30) [51].

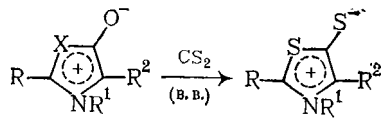


(134) (135) (30)

20.4.7.5. 1,3-Тиазолийтиолаты-5 (137)

Мезоионные 1,3-тиазолийтиолаты-5 (**137**) получают взаимодействием мезоионных 1,3-оксазолийолатов-5 (**136**; X = O) или

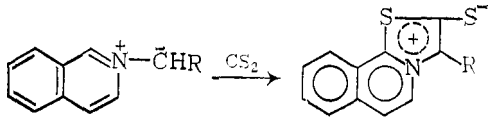
1,3-тиазолийолатов-5 (**136**; X = S) с сероуглеродом (схема 31) [36, 52].



(31)

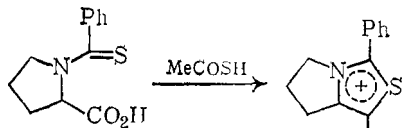
(136) (137)

Родственная реакция присоединения сероуглерода к азометинилидам (**138**) приводит к трициклическим производным (**139**) (схема 32); структура *n*-бромфенилзамещенного (**139**; R = *n*-BrC_6H_4) подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа [53]. Бициклическое соединение (**141**) получено взаимодействием *N*-тиобензоилпролина (**140**) с тиоуксусной кислотой при умеренном нагревании (схема 33) [52].



(32)

(138) (139)



(33)

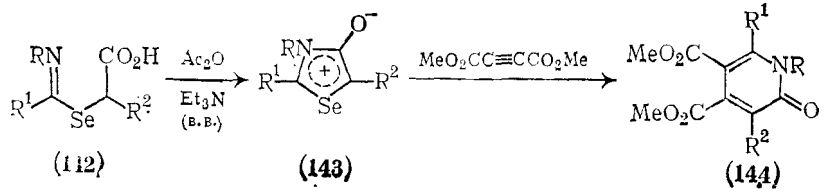
(140) (141)

Мезоионные соединения (**137**) представляют собой стабильные кристаллические вещества, образующие соли с метилиодидом.

20.4.8. МЕЗОИОННЫЕ СЕЛЕНАЗОЛЫ ТИПА А

20.4.8.1. 1,3-Селеназолийолаты (143)

Циклодегидратация α-селенокислоты (**142**; R = R^1 = R^2 = Ph) с использованием смеси уксусного ангидрида и триэтиламина при комнатной температуре приводит к мезоионному 1,3-селеназолийолату-4 (**143**; R = R^1 = R^2 = Ph) (схема 34), который медленно взаимодействует с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты, превращаясь в пиридон (**144**; R = R^1 = R^2 = Ph) и селен (в. в.) [54].



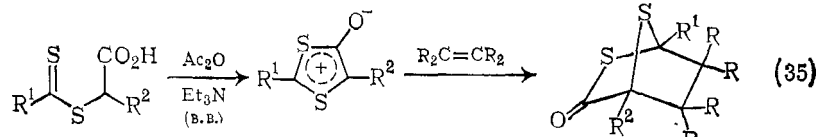
(34)

(142) (143) (144)

20.4.9. МЕЗОИОННЫЕ ДИТИОЛЫ ТИПА А

20.4.9.1. 1,3-Дитиолийолаты-4 (146)

Интенсивно окрашенные соединения (**146**) получаются циклодегидратацией производных тиогликолевой кислоты (**145**) при действии уксусного ангидрида и триэтиламина при 0—10 °C (схема 35) [55, 56]. В реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с алкинами соединения (**146**) превращаются в тиофены, а с алкенами — в бициклические аддукты состава 1 : 1 (**147**) (схема 35) [56, 57]. Фотолиз дифенилзамещенного (**146**; R^1 = R^2 = Ph) приводит к тетрафенилдитиину [58].

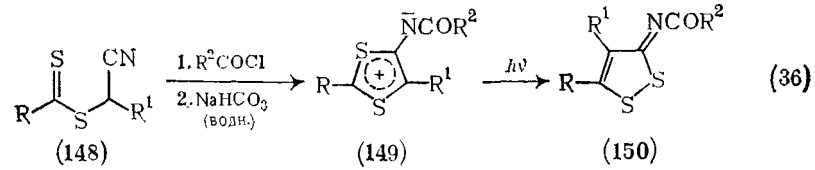


(35)

(145) (146) (147)

20.4.9.2. 1,3-Дитиолийаминиды-4 (149)

Действие хлорангидридов кислот на цианметиловые эфиры дитиокислот (**148**; R = Ph, R^1 = H) приводит к хлоридам дитиолия, которые при обработке водным раствором бикарбоната натрия превращаются в окрашенные в красный цвет мезоионные 1,3-дитиолийаминиды-4 (**149**; R = Ph, R^1 = H) (с. в.) (схема 36) [59]. Фотолиз производного (**149**; R = R^2 = Ph, R^1 = H) приводит с высоким выходом к 1,2-дитиолу (**150**; R = R^2 = Ph, R^1 = H) (схема 36); механизм этой перегруппировки обсужден в работе [60].



(36)

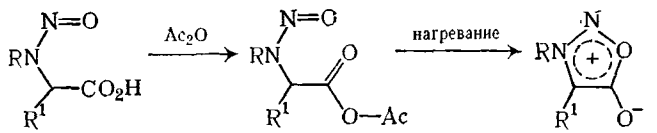
(148) (149) (150)

20.4.10. МЕЗОИОННЫЕ ОКСАДИАЗОЛЫ ТИПА А

20.4.10.1. 1,2,3-Оксадиазолийолаты-5 (сидноны) (153)

Сидноны (**153**), первые детально исследованные мезоионные соединения, названы в честь Сиднейского университета, где они были впервые получены. Их химии посвящены фундаментальные обзоры [2, 4, 5, 8].

Хотя свойства кольца сиднонов широко изучены, разработан лишь один путь их препаративного получения — циклодегидратация *N*-нитрозо-α-аминокислот (**151**) под действием уксусного ангидрида (схема 37) (с. в. — в. в.). Этот путь, который не был существенно усовершенствован с момента его открытия Эрлом и Макнеем в 1935 г., позволил получить весьма разнообразные производные [4]. Метод дает хорошие результаты в случае соединений со свободным положением 4 (**153**; $R^1 = H$), но не позволяет получить соединения, незамещенные в положении 3 (**153**; $R = H$). В некоторых случаях циклизация идет медленно, однако значительно ускоряется при использовании трифторуксусного ангидрида в качестве циклодегидратирующего средства. Механизм реакции включает образование смешанного ангидрида (**152**) (схема 37) [1].

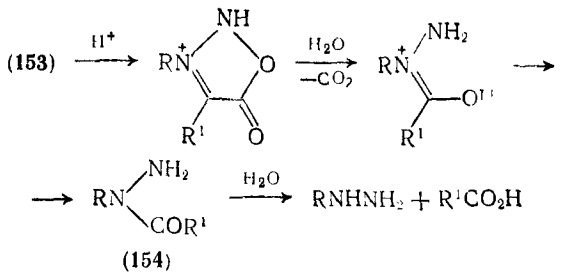


(37)

(151) (152) (153)

Сиднoны (**153**) являются бесцветными кристаллическими соединениями, физические свойства которых хорошо изучены. Значения их дипольных моментов согласуются с мезоионной структурой, например для соединения (**153**; $R = Ph$, $R^1 = H$) $\mu = 6{,}5$ Д [2]. Полоса поглощения карбонильной группы в ИК-спектре находится в интервале 1720—1770 $см^{-1}$ [2, 4, 8]. Описаны масс-спектры; при этом в незамещенных производных (**153**; $R^1 = H$) наблюдается последовательная фрагментация с потерей NO, CO и HCN [61]. Определены кристаллические структуры двух сиднонов; геометрия этих двух молекул совпадает и согласуется с планарной оксадиазолиевой структурой [9, 62]. Рентгеноэлектронные спектры *N*-фенил- и *N*-метилсиднонов (**153**; $R = Ph$ или Me, $R^1 = H$) указывают на существенные различия в распределении формальных зарядов между двумя атомами азота [9]. Интерес к характеру связи в сиднонах (**153**) привел к появлению большого числа теоретических исследований, которые обсуждены в обзоре [9].

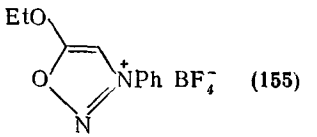
Кислотный гидролиз сиднонов приводит к алкил- или арилгидразинам (с. в.), соответствующим карбоновым кислотам и диоксиду углерода (схема 38) [2]. Таким образом можно получать гидразины, недоступные другими путями (например, 1-гидразиноадамантан) [63]. Предложен механизм этого превращения, включающий промежуточное образование гидразида (**154**), что подтверждается выделением *N*-фенил-*N*-формилгидразина (**154** $R = Ph$, $R^1 = H$) при кислотном гидролизе *N*-фенилсиднона (**153**, $R = Ph$, $R^1 = H$) [2, 5]. Гидролиз в присутствии основания приводит к регенерации *N*-нитрозо-α-аминокислот (**151**) с высокими выходами [2].



(38)

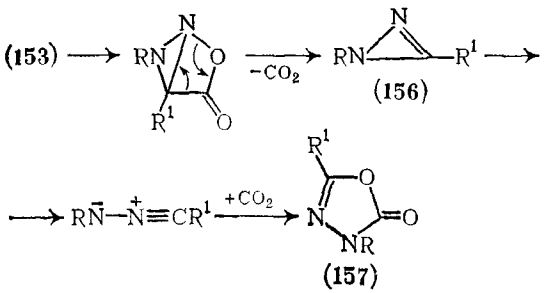
(154)

Изучение спектра ЯМР *N*-фенилсиднона (**153**; $R = Ph$, $R^1 = H$) в растворе «суперкислоты» $FSO_3H - SbF_5$ показывает, что протонируется экзоциклический атом кислорода [64]. Действие тетрафторбората триэтилоксония на *N*-фенилсиднон приводит к *O*-алкилированию и образованию соли (**155**) [65].



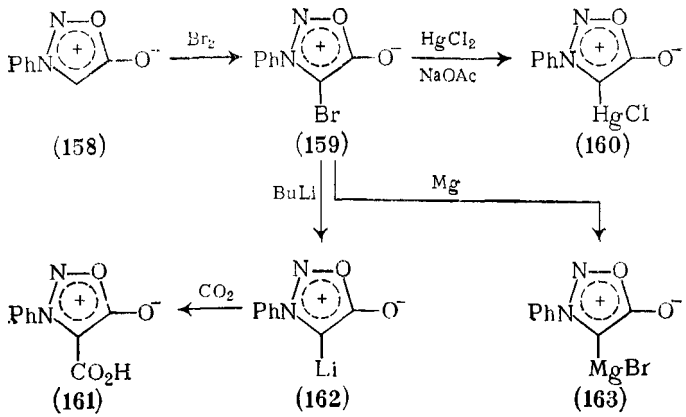
(155)

Фотохимические превращения сиднонов обсуждены в обзоре [9], однако область применения и механизм этих реакций пока еще не ясны. Облучение *N*-фенилсиднона (**153**; $R = Ph$, $R^1 = H$) приводит к 4-фенил-Δ^2-1,3,4-оксадиазолинону-5 (**157**; $R = Ph$, $R^1 = H$) [66]; механизм, возможно, включает образование производного 1*H*-диазирина (**156**) (схема 39).



(39)

Сиднoны можно рассматривать как ароматические системы, поскольку производные со свободным положением 4 (**153**; $R^1 = H$) подвергаются электрофильному замещению. Так, *N*-фенилсиднон (**158**) при действии брома или *N*-бромсукцинимида превращается с высокими выходами в 4-бромзамещенное (**159**) [2, 4, 8]. Атом водорода в положении 4 может быть замещен на хлор, иод, нитро-, сульфонильную группы, дейтерий, ацильную или формильную группы [4, 8].

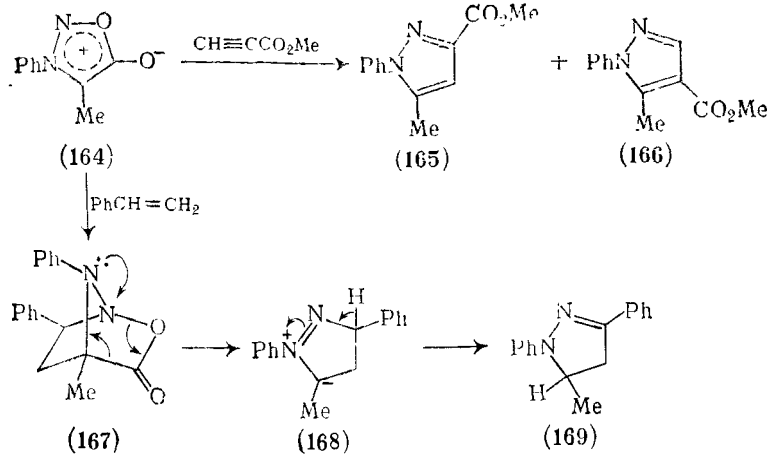


(40)

Известны металлорганические производные сиднонов (схема 40). Взаимодействие 4-бром-3-фенилсиднона (**159**) с хлоридом ртути(II) и ацетатом натрия приводит к 4-хлормеркурзамещенному (**160**) [67]. 4-Литийсидноны, например (**162**), получают взаимодействием незамещенного сиднона [68], или бромпроизводного [69] с *н*-бутиллитием; их используют в качестве интермедиатов при получении других сиднонов. При действии диоксида углерода получаются карбоновые-4 кислоты, например (**161**); они могут быть превращены в сложные эфиры, хлорангидриды или амиды. В противоположность литийзамещенным, реагенты Гриньяра, например (**163**) [70], получаемые обычным путем, не реагируют с диоксидом углерода. Описаны реакции 4-литий-3-фенилсиднона (**162**) с рядом хлорангидридов кислот и хлоридов неметаллов; взаимодействие с кетонами приводит к ожидаемым третичным спиртам.

Подробно изучены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения сиднонов [7, 8]. Взаимодействие с ацетиленовыми диполярофилами приводит с высокими выходами к пиразолам и диоксиду углерода. С метиловым эфиром ацетиленкарбоновой кислоты в ксилоле при 120 °С 4-метил-3-фенилсиднон (**164**) превращается в смесь изомерных пиразолов (**165**) (55 %) и (**166**) (29 %) (схема 41) [7]; симметричные алкины дают один продукт. Эта реакция представляет собой удобный путь синтеза пиразолов, причем удобно генерировать сидноны *in situ* [71].

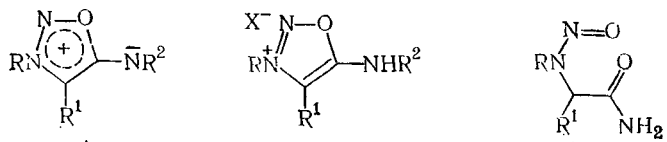
С олефиновыми диполярофилами сидноны дают с высокими выходами 2-пиразолины. Так, 4-метил-3-фенилсиднон (**164**) при взаимодействии со стиролом при 135 °С превращается в 5-метил-1,3-дифенил-2-пиразолин (**169**) (схема 41) [7]. Механизм этой реакции включает образование бициклического аддукта (**167**) и продукта его деструкции (**168**). В реакциях с сиднонами использовали и другие диполярофилы, в том числе изоцианаты, 1,4-хиноны, дегидробензол и нитрилы [8].



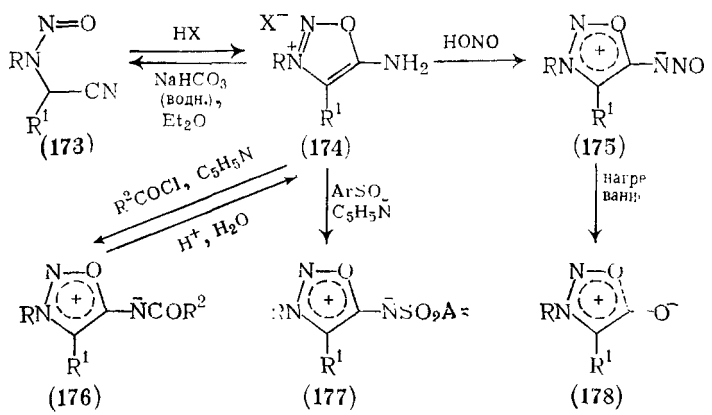
(41)

20.4.10.2. 1,2,3-Оксадиазолийаминиды-5 (сиднонимины) (170)

Химии сиднониминов (**170**) и их солей (**171**) посвящены обзоры [2, 4, 5, 8].



Взаимодействие *N*-нитрозо-α-аминоацетонитрилов (**173**) с минеральными кислотами приводит с высокими выходами к солям 5-амино-1,2,3-оксадиазолия (**174**) (схема 42) [72]. Попытки превращения солей (**174**) в свободные мезоионные 1,2,3-оксадиазо-

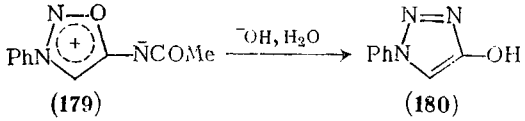


(42)

линаминиды-5 (**170**; $R^2 = H$) были безуспешны; обработка бикарбонатом натрия эфирного раствора соли (**174**) приводит к регенерации нитрила (**173**), а при действии холодного водного раствора щелочи образуются амиды (**172**) [72].

Стабильные сиднонимины (**170**) получают путем замещения при экзоциклическом атоме азота. Так, действие ацетилхлорида и пиридина на 5-амино-1,2,3-оксадиазолийхлориды (**174**; X = Cl) приводит к свободным *N*-ацетилсиднонимина м (**176**; $R^2 = Me$) (с. в.) [73]. Аналогично получено *N*-бензоильное производное (**176**; $R^2 = Ph$), а при действии бензолсульфонилхлорида — *N*-бензолсульфонильное производное (**177**; Ar = Ph) (с. в.) [73]. Устойчивы также *N*-метоксикарбонил- (**170**; $R^2 = CO_2Me$), *N*-фенилкарбамоил- (**170**; $R^2 = CONHPh$) и *N*-карбамоилзамещенные (**170**; $R^2 = CONH_2$) [8]. Нитраты 1,2,3-оксадиазолия (**174**; $X = NO_3$) при действии уксусного ангидрида или концентрированной серной кислоты дегидратируются с образованием *N*-нитропроизводных (**170**; $R^2 = NO_2$) [72]. Нитрозирование хлоридов (**174**; X = Cl) дает *N*-нитрозопроизводные (**175**) (см. схему 42) [74].

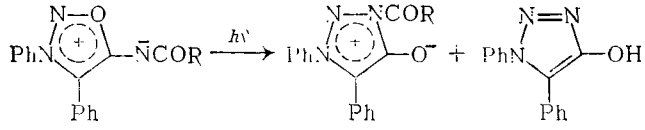
N-Ацилсиднонимины являются стабильными кристаллическими соединениями, их строение подтверждено методами спектроскопии [4, 8]. С кислотами они образуют соли, причем протонированию подвергается экзоциклический атом азота; при действии алкилгалогенидов происходит кватернизация. Горячие водные минеральные кислоты вызывают гидролиз *N*-ацильных производных с образованием 5-амино-1,2,3-оксадиазолиевых солей, см., например, превращение (**176**)→(**174**) (схема 42) [73, 75]. При действии водной щелочи *N*-ацильные производные обычно превращаются в амиды с открытой цепью (**172**) или в соответствующие кислоты. Однако *N*-ацетил-3-фенилсиднонимин (**179**) в водной щелочи претерпевает скелетную перегруппировку в 4-гидрокси-1-фенил-1,2,3-триазол (**180**) (схема 43) [76].



(**179**) (**180**) (43)

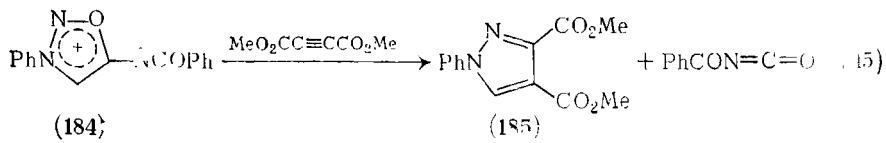
Термолиз и гидролиз 5-амино-1,2,3-оксадиазолийхлоридов (**174**) часто протекают одновременно, а характер образующихся продуктов и механизм зависят от заместителя в положении 3 (R) и растворителя. В неполярных растворителях 3-алкилзамещенные (**174**; R = Alk) подвергаются термическому расщеплению с образованием алкилхлорида, 2-хлорацетамида и *N*-алкил-*N*-нитрозоглицинонитрила (**173**; R = Alk). Те же продукты получаются и в водных растворах с высокой концентрацией хлорид-иона, где подавлена диссоциация ионной пары (**174**; X = Cl). Продуктами гидролиза в водном растворе являются алканол и 2-гидроксиацетамид [77]. 3-Бензилзамещенное (**174**; $R = CH_2Ph$, $R^1 = H$, X = Cl) дает при термолизе продукты, аналогичные тем, которые образуются в случае 3-алкилзамещенных, однако, как было показано, механизмы этих превращений различны [77, 78]. Кипячение в 6 н. хлороводородной кислоте 5-амино-3-арил-1,2,3-оксадиазолийхлоридов (**174**; R = Ar, X = Cl) приводит к соответствующему фенолу и хлоруксусной кислоте [76]. При пиролизе N-нитрозосиднонимина (**175**) в ДМФ выделяется азот и с высокими выходами образуются сидноны (**178**) (см. схему 42) [74].

Облучение *N*-ацил-3,4-дифенилсиднониминов (**181**; R=Me, Ph) приводит к изомерным мезоионным 1,2,3-триазолийолатам-5 (**182**; R = Me, Ph) (н. в.) и 5-гидрокси-3,4-дифенил-1,2,3-триазолу (**183**) (с. в.) (схема 44) [79].

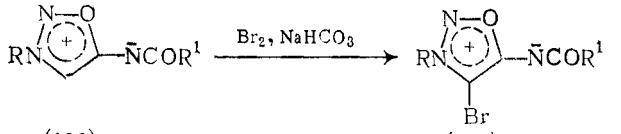


(**181**) (**182**) (**183**) (44)

N-Ацилсиднонимины (**176**) способны участвовать в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения, однако эти реакции изучены мало. *N*-Бензоил-3-фенилсиднонимин (**184**) при взаимодействии с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты превращается в диметиловый эфир 1-фенилпиразолдикарбоновой-3,4 кислоты (**185**) и бензоилизоцианат (схема 45) [44].



(**184**) (**185**) (45)



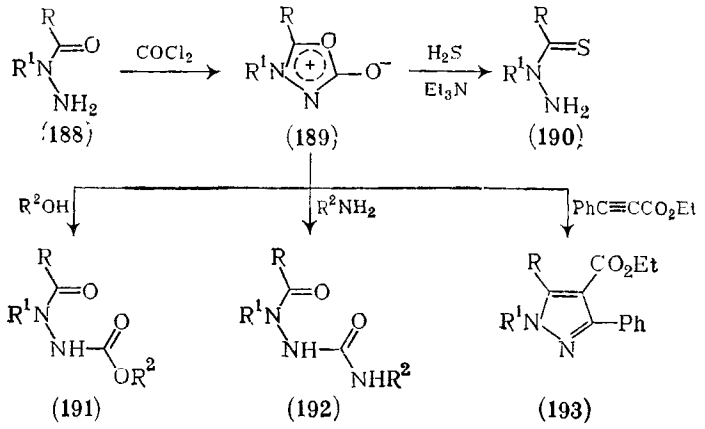
(**186**) (**187**) (46)

Действие брома в эфире в присутствии бикарбоната натрия на *N*-ацетил- и *N*-метоксикарбонилсиднонимины (186; $R^1 = Me$, OMe), имеющие свободное положение 4, приводит к 4-бромзамещенным (**187**) (схема 46) [80].

20.4.10.3. 1,3,4-Оксазолийолаты-2 (изосидноны) (189)

Представители этой мезоионной системы получаются со средними выходами конденсацией *N*-ацилгидразинов (**188**) [81] или их гидрохлоридов [82] с фосгеном (схем. 47). Аналогично, из *N*-аминопиридонов-2 получаются бициклические производные

[83]. Описаны спектральные свойства изосиднонов [82]: в ИК-спектре полоса поглощения карбонильной группы проявляется при 1760 $см^{-1}$; масс-спектры характеризуются образованием молекулярного иона и фрагмента $RC{\equiv}O^+$. Измерены дипольные моменты; например, для (189; $R = R^1 = Ph$) $\mu = 7{,}8$ Д [82].



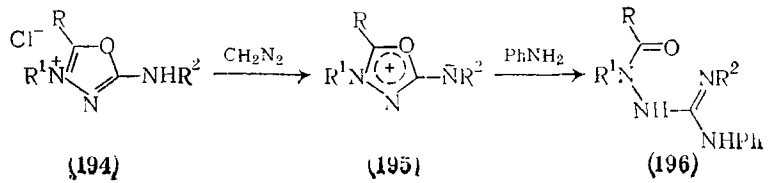
(188) (189) (190) (191) (192) (193) (47)

При гидролизе изосиднонов получаются *N*-ацилгидразины (188) и производные мочевины $(RCONR^1NH)_2CO$ [81]. Сходные по механизму реакции алкоголиза и аминолиза приводят, соответственно, к уретанам (191) и семикарбазидам (192) (см. схему 47) [81]. При действии сероводорода и третичного основания изосидноны (189) со средними выходами превращаются в *N*-тиоацилгидразины, например (190; $R = R^1 = Ph$), которые часто нельзя получить иными путями [84].

Подобно сиднонам (153) изосидноны (189) могут участвовать в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения, например с получением пиразолов типа (193) (см. схему 47), однако скорость присоединения сравнительно невелика, и эти реакции не находят применения в синтезе [84].

20.4.10.4. 1,3,4-Оксадиазолийаминиды-2 (195)

N-Ацилгидразины (188) конденсируются с арилизоцианиддихлоридами [*N*-(дихлорметилен)ариламинами] $ArN = CCl_2$, давая с низкими выходами хлориды 1,3,4-оксадиазолия (194), которые при действии диазометана превращаются в свободные мезоионные системы (195) (н. в.) (схема 48) [85]. Подобным же образом из



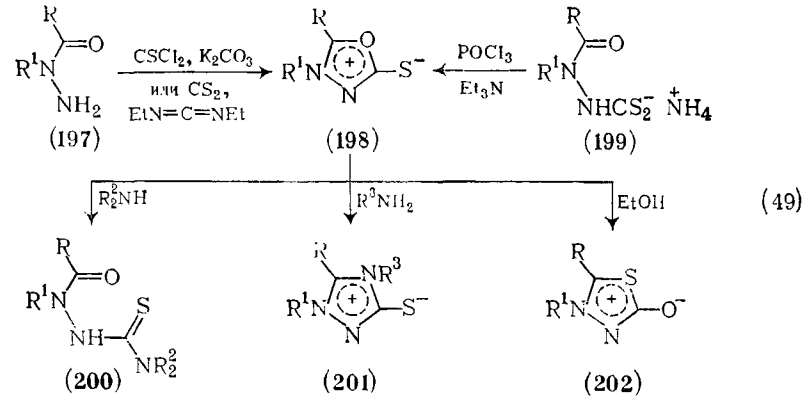
(194) (195) (196) (48)

N-(дихлорметилен)ациламинов получают с выходами от средних до высоких *N*-ацильные производные (195; $R = SO_2R$, COR) [86].

При обработке хлороводородом желтых кристаллических *N*-арилзамещенных (195; $R^2 = Ar$) регенерируются соли (194) [85]. Соединение (195; $R = R^2 = Ph$, $R^1 = Me$) при действии анилина превращается в гуанидин (196; $R = R^2 = Ph$, $R^1 = Me$) (см. схему 48) [85]. Восстановление соединения (195; $R = n\text{-}Me_2NC_6H_4$, $R^1 = Ph$, $R^2 = SO_2Ph$) никелем Ренея дает с высоким выходом *n*-диметиламинобензанилид ($n\text{-}Me_2NC_6H_4CONHPh$), а действие борогидрида натрия на соединение (195; $R = n\text{-}Me_2NC_6H_4$, $R^1 = Me$, $R^2 = Ts$) приводит с высоким выходом к 1-метил-1-(*n*-диметиламинобензил)-4-тозилсемикарбазиду $RR^1NNHCONHTs$ [86].

20.4.10.5. 1,3,4-Оксадиазолийтиолаты-2 (198)

Имеется три общих метода получения производных мезоионных систем этого типа из *N*-ацилгидразинов (197). Реакция с тиофосгеном в присутствии карбоната калия или с сероуглеродом и диэтилкарбодиимидом с хорошими выходами (55—95 %) дает мезоионные 1,3,4-оксадиазолийтиолаты-2 (198) [87]. По другому способу *N*-ацилгидразины (197) можно превратить в соли дитиокарбаминовых кислот (199), которые при действии фосфорилхлорида и триэтиламина дают с низкими выходами мезоионные соединения (198) (схема 49) [88].

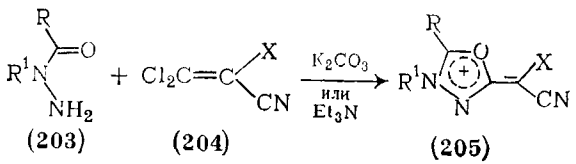


(197) (198) (199) (200) (201) (202) (49)

Эти желтые кристаллические соединения образуют соли с метилиодидом и тетрафторборатом триэтилоксония. При действии вторичных аминов происходит раскрытие цикла с образованием тиосемикарбазидов (200), но с первичными аминами образуются мезоионные 1,2,4-триазолийтиолаты-2 (201), возникающие, вероятно, через промежуточные тиосемикарбазиды [84, 87]. В горячем этаноле наблюдалась перегруппировка в изомерные мезоионные 1,3,4-тиадиазолийолаты-2 (202) (см. схему 49) [84].

20.4.10.6. 1,3,4-Оксадиазолийметилиды-2 (205)

Производные этой системы (**205**; X = CN, CO_2Me) синтезированы с высокими выходами при взаимодействии *N*-ацилгидразинов (**203**) с 3,3-дихлоракрилонитрилами (**204**; X = CN, CO_2Me) в присутствии оснований (схема 50). Они представляют собой кристаллические соединения зеленовато-желтого цвета [89].



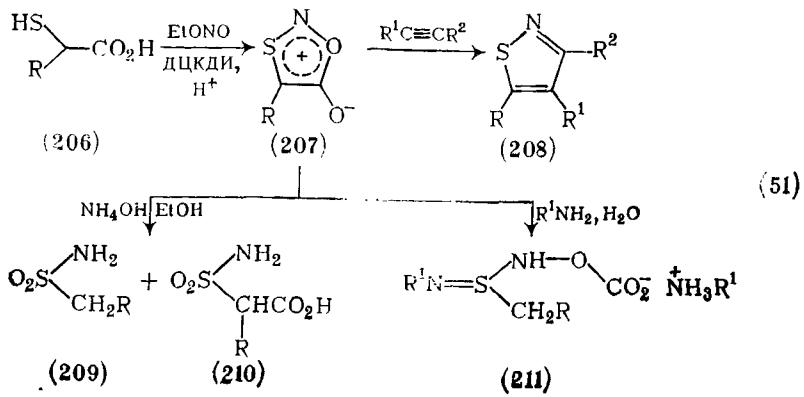
(50)

20.4.11. МЕЗОИОННЫЕ ОКСАТИАЗОЛЫ ТИПА А

20.4.11.1. 1,3,2-Оксатиазолийолаты-5 (207)

Арилзамещенные мезоионные 1,3,2-оксатиазолийолаты (**207**; R = Ar) получают с высокими выходами при взаимодействии α-меркаптокарбоновых кислот (**206**) с этилнитритом и дициклогексилкарбодиимидом в присутствии каталитических количеств серной кислоты (схема 51) [90]. По-видимому, в ходе этой реакции образуется промежуточная *S*-нитрозокислота $ONSCHArCO_2H$, однако она не выделена. Дипольный момент (μ = 4,5 Д), ИК-спектр (ν_{CO} 1700 $см^{-1}$) и данные рентгеноструктурного анализа соединения (**207**; R = Ph) подтверждают его мезоионную структуру [90, 91].

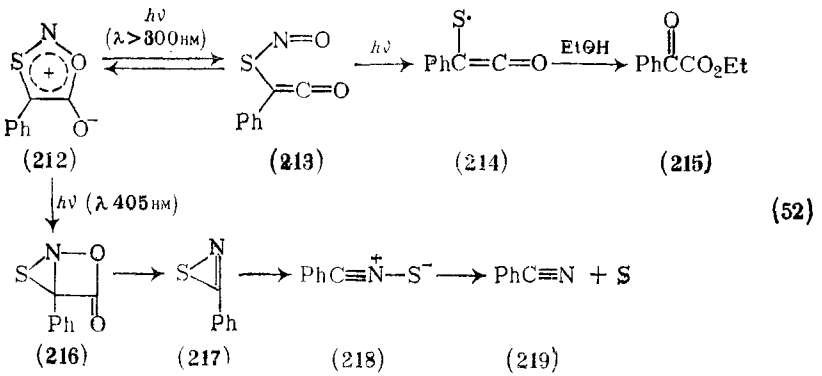
При действии аммиака в этаноле соединения (**207**) превращаются в производные ациклических сульфонамидов (**209**) и (**210**) (схема 51); взаимодействие с алифатическими аминами (избыток) в присутствии следов воды дает соли (**211**) [92].



(51)

Можно считать, что 1,3,2-оксатиазолийолаты-5 (**207**) являются аналогами соединений с тиокарбонилиминным 1,3-диполярным фрагментом $R\bar{C}H-\overset{+}{S}=NH$; они могут участвовать в реакциях циклоприсоединения с последующим элиминированием диоксида углерода. Реакция соединений (**207**) с алкинами представляет собой удобный путь синтеза изотиазолов (**208**) (с. в.) (см. схему 51). Например, при взаимодействии диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты с фенилзамещенным (**207**; R = Ph) образуется соединение (**208**; R = Ph, $R^1 = R^2 = CO_2Me$) с выходом 56 % [90].

Изучен фотолиз 4-фенил-1,3,2-оксатиазолийолатов (**212**) (схема 52). Облучение раствора соединения (**212**) при 405 нм в смеси эфира и дихлорметана приводит с хорошими выходами к бензонитрилу (**219**), сере и диоксиду углерода. Полагают, что реакция протекает через интермедиаты (**216**)—(**218**) [90]. В этаноле фотолиз приводит к этиловому эфиру фенилглиоксиловой кислоты (**215**) (65 %); получены спектроскопические доказательства образования интермедиата (**213**) [93].



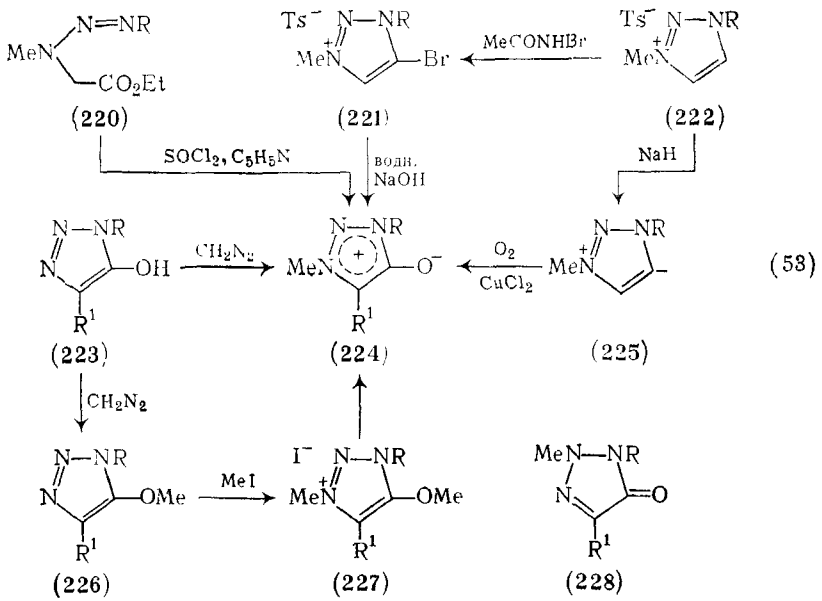
(52)

20.4.12. МЕЗОИОННЫЕ ТРИАЗОЛЫ ТИПА А

20.4.12.1. 1,2,3-Триазолийолаты-4 (224)

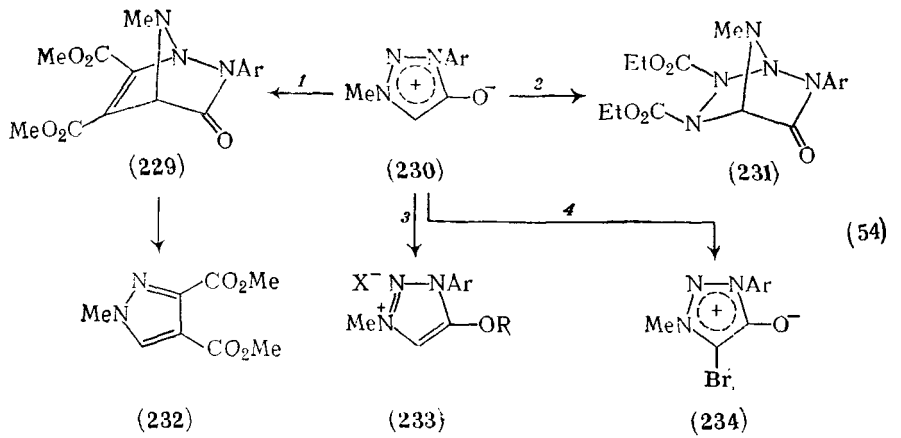
Для получения производных этой мезоионной системы разработан ряд методов [9]. Наиболее общие пути представлены на схеме (53). Циклизация арилазоаминоацетатов (**220**) действием тионилхлорида и пиридина приводит непосредственно к мезоионным триазолам (**224**; $R^1 = H$) с низкими выходами [94]. Метилирование 4-гидрокси-1,2,3-триазолов (**223**) диазометаном дает смесь мезоионных производных (**224**) (н. в.—с. в.) с изомерными системами (**226**) (с. в.) и (**228**) (н. в.) [95]. Метилирование 4-метокси-1,2,3-триазолов (**226**) метилиодидом дает с высокими выходами мезоионные системы (**224**). Это превращение (схема 53) протекает через иодиды 1,2,3-триазолия (**227**), которые не выделяются

[95]. Описаны два метода превращения 1,2,3-триазолийтозилатов (222) в мезоионные 1,2,3-триазолийолаты-4 (224). Обработка их *N*-бромацетамидом дает бромпроизводные (221), которые при действии водной щелочи образуют с низкими выходами мезоионные продукты (224) [96]. В другом способе взаимодействием тозилата (222; R = Me) с гидридом натрия получают илид (225; R = Me), окисление которого кислородом в присутствии хлорида меди(II) в качестве катализатора дает мезоионный 1,2,3-триазолийолат-4 (224; R = Me, R^1 = H) [97].



(53)

Бесцветные кристаллические 1,2,3-триазолийолаты-4 (224) — стабильные соединения; полоса поглощения карбонильной группы проявляется при 1650 $см^{-1}$. При действии хлорида водорода они превращаются в хлориды тиазолия (233; R = H; X = Cl), а с тетрафторборатом триэтилоксония происходит О-алкилирование с образованием солей (233; R = Et, X = BF_4) [94]. Известны примеры реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения. Соединение (230; Ar = *n*-MeC_6H_4) при реакции с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты дает пиразол (232) (с. в.) через бициклический аддукт (229) (схема 54). Диэтиловый эфир азодикарбоновой кислоты образует с высоким выходом устойчивый аддукт (231) [94]. Незамещенные в положении 5 1,2,3-триазолийолаты-5 подвергаются электрофильному замещению; например, обработка бромом в уксусной кислоте соединения (230) приводит к 5-бромзамещенному (234) [94].

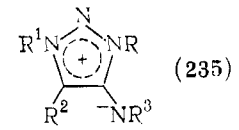


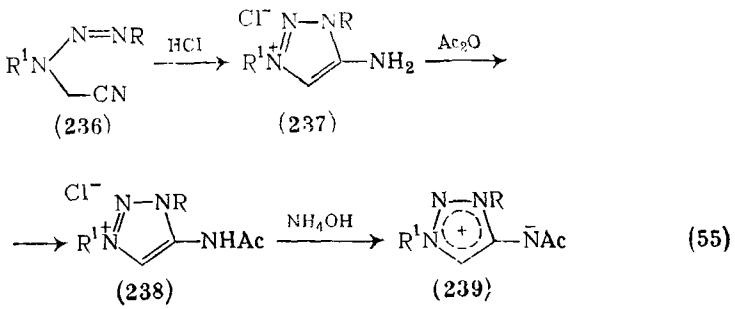
(54)

1-$MeO_2CC{\equiv}CCO_2Me$; *2*-$EtO_2CN{=}NCO_2Et$; *3*-HCl или $Et_3O^+\ BF_4^-$; *4*-Br, AcOH

20.4.12.2. 1,2,3-Триазолийаминиды-4 (235)

Получение этих соединений (235) напоминает синтез сиднониминов (170) (см. разд. 20.4.1.2); подобно последним, только *N*-ацильные производные достаточно стойки, чтобы их можно было выделить. При взаимодействии *N*-метиламиноацетонитрила $MeNHCH_2CN$ с солями арилдиазония получаются *N*-метил-*N'*-арилазоаминоацетонитрилы (236; R = Me), образующие с хлороводородом хлориды 1,2,3-триазолия (237) (схема 55). Обработка хлоридов (237) уксусным ангидридом приводит к *N*-ацилзамещенным (238), которые могут быть получены также циклизацией нитрилов (236) под действием ацетилхлорида. Соли (238) с гидроксидом аммония дают бесцветные кристаллические *N*-ацил-1,2,3-триазолийаминиды-4 (239) [94], химия которых не изучалась.

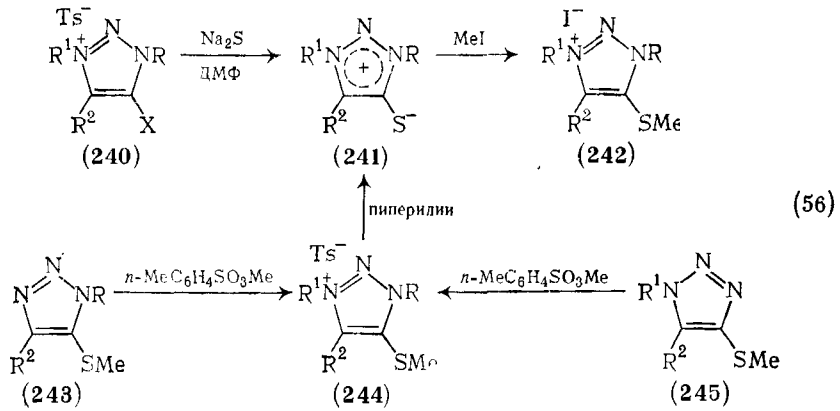

(235)



(55)

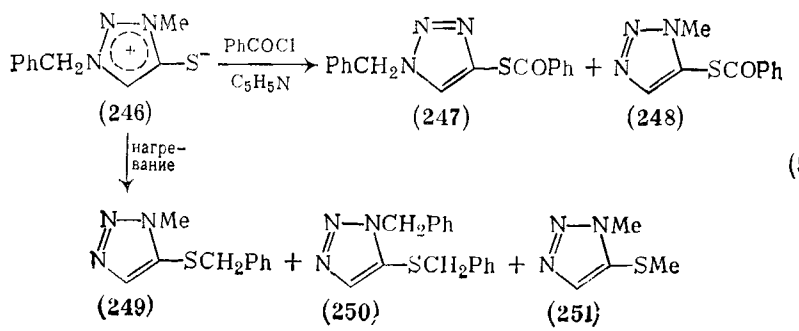
20.4.12.3. 1,2,3-Триазолийтиолаты-4 (241)

Обработка тозилатов 4-галоген-1,2,3-триазолия (**240**; X = Cl, Br) сульфидом натрия в ДМФ приводит к 1,2,3-триазолийтиолатам-4 (**241**) (с. в.) (схема 56), которые представляют собой бесцветные или светло-кремовые кристаллы [98, 99]. Другой путь получения этой системы (**241**) (с. в.) включает метилирование метилтозилатом 4- или 5-метилтио-1,2,3-триазолов (**243**) или (**245**) с последующим деметилированием горячим пиперидином промежуточных тозилатов 1,2,3-триазолия (**244**) [100].



(56)

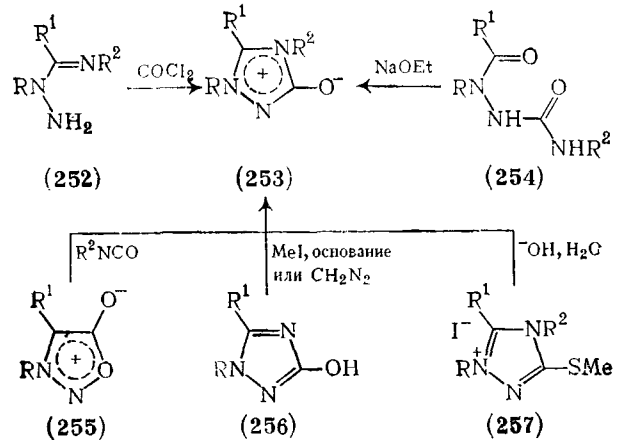
С метилиодидом 1,2,3-триазолийтиолаты-4 (**241**) дают соли (**242**) (схема 56). При обработке производного (**246**) бензоилхлоридом и пиридином получается хлорид *S*-бензоил-1,2,3-триазолия, который не выделяется, а деалкилируется, образуя смесь 1,2,3-азолов (**247**) и (**248**) (схема 57) [99]. Пиролиз производного (**246**) при 180 °C приводит к его изомеризации в 1,2,3-триазол (**249**) (в. в.). Получены также 1,2,3-триазолы (**250**) и (**251**) (н. в.), причем возможно, что они образуются в результате внутримолекулярного переноса алкильных групп [98, 99].



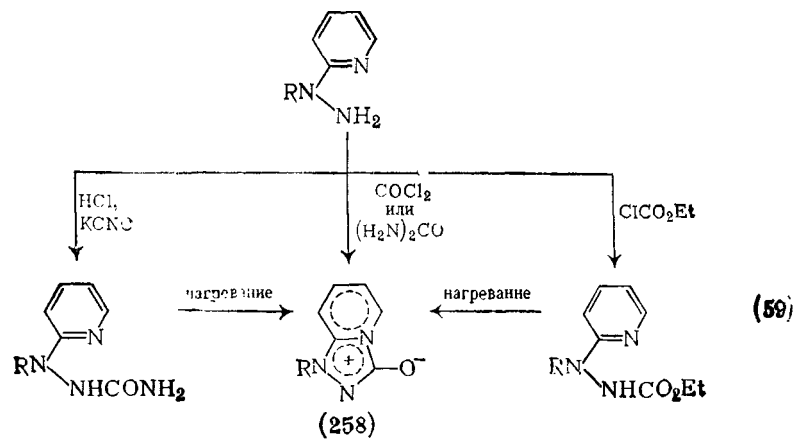
(57)

20.4.12.4. 1,2,4-Триазолийолаты-3 (253)

Устойчивые бесцветные мезоионные производные (**253**) получаются легко и изучены подробно. Известны два широко применяемых препаративных метода. В случае доступных *N*-аминоамидинов (**252**) удобным путем является их конденсация с фосгеном (схема 58; в. в.) [101]. Другой способ состоит в катализируемой основанием циклизации *N*-ароилсемикарбазидов (**254**), приводящей с хорошим выходом к соединениям (**253**); преимуществом этого метода является легкость получения исходных семикарбазидов (**254**) из *N*-ароилгидразинов $R^1CONRNH_2$ и соответствующих изоцианатов R^2NCO [85]. Аналогичные методы использовались для получения бициклических производных (**258**) (схема 59) [102, 103].



(58)

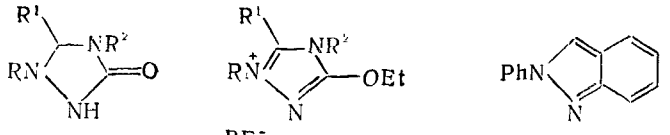


(59)

Для получения этих соединений использовали также 1,3-диполярное циклоприсоединение изоцианатов к сидноне (**255**)

(схема 58) (в. в.) [104], метилирование 3-гидрокси-1,2,4-триазолов (256) метилиодидом или диазометаном (н. в.) [105] и щелочной гидролиз иодидов 3-метилтио-1,2,4-триазолия (257) (в. в.) [106].

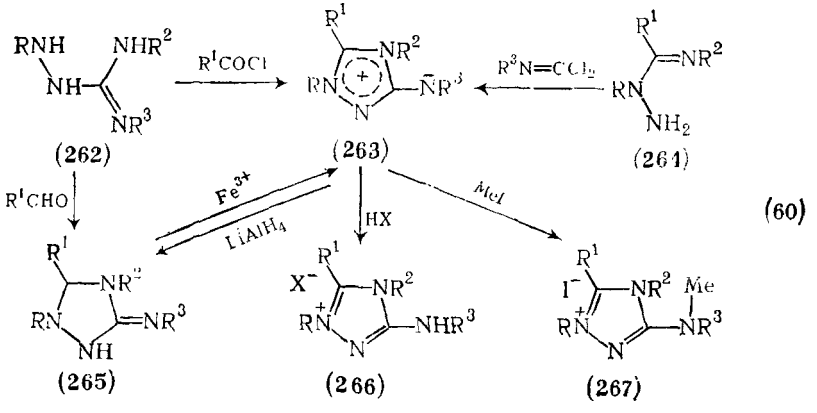
Для мезоионных производных (253) характерно карбонильное поглощение при 1660 $см^{-1}$ [101] и наличие в масс-спектрах молекулярного иона и осколочного иона $R^1C{\equiv}N^+R^2$ [107]. Восстановление алюмогидридом лития приводит к 1,2,4-триазолидинонам-3 (259) [85]; обработка тетрафторборатом триэтилоксония дает соли (260) [108]. 1,2,4-Триазолийолаты-3 являются нереакционноспособными 1,3-диполями. Единственным известным примером циклоприсоединения является реакция дифенилзамещенного (253; $R = R^2 = Ph$, $R^1 = H$) с дегидробензолом, приводящая с низким выходом к 2-фенилиндазолу (261) [40]. При фотолизе того же дифенилзамещенного в смеси метанола и дихлорметана получаются метилфенилкарбамат (25 %), бензимидазол (18 %) и азобензол (7 %) [60]; механизм этой реакции до сих пор неизвестен [9].



(259) (260) (261)

20.4.12.5. 1,2,4-Триазолийаминиды-3 (263)

Мезоионные соединения (263) получают взаимодействием замещенных гуанидинов (262) с ацилхлоридами (с. в.) [109, 110], а также конденсацией гуанидинов с альдегидами и последующим окислением образующихся 1,2,4-триазолидинов (265) (с. в.) (схема 60), [109, 110]. Если заместителем при экзоциклическом азоте

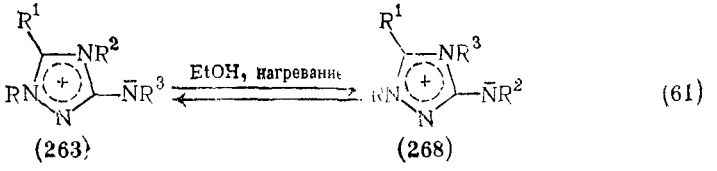


(262) (263) (264) (265) (266) (267) (60)

(R^3) является арильная группа, то получаются устойчивые производные, однако указанные методы обладают тем недостатком, что они не позволяют управлять положением заместителей R^2 и R^3. Специфический препаративный способ (с. в.) заключается во взаимодействии *N*-аминоамидинов (264) с арилизоцианиддихлоридами $ArN = CCl_2$ [111, 112].

1,2,4-Триазолийаминиды-3 (263) получаются в виде устойчивых желтых кристаллов. Производное (263; $R = R^2 = R^3 = Ph$, $R^1 = H$), обычно известное как нитрон, используется как аналитический реагент, поскольку оно образует нерастворимый нитрат (266; $R = R^2 = R^3 = Ph$; $R^1 = H$, $X = NO_3$) [113]. Соединения (263) образуют с минеральными кислотами соли (266), а с метилиодидом — иодиды триазолия (267). Восстановление алюмогидридом лития приводит к 1,2,4-тиазолидинам (265) [111].

Изучено равновесие изомерных систем (263) и (268) в горячем этаноле (схема 61) [111]. Положение этого равновесия зависит от природы заместителей R^2 и R^3. В кипящем этаноле *n*-хлорфенилзамещенное (263; $R = Me$, $R^1 = R^3 = Ph$, $R^2 = n\text{-}ClC_6H_4$) количественно превращается в изомер (268; $R = Me$, $R^1 = R^3 = Ph$, $R^2 = n\text{-}ClC_6H_4$). В случае *n*-толилзамещенных в тех же условиях образуется смесь (~1 : 1) изомерных продуктов (263 и 268; $R = Me$, $R^1 = R^3 = Ph$, $R^2 = n\text{-}MeC_6H_4$) [111]. Изомеры (263) и (268) различают с помощью масс-спектрометрии: первый дает ион $R^1C{\equiv}N^+R^2$, а второй — ион $R^1C{\equiv}N^+R^3$ [107].

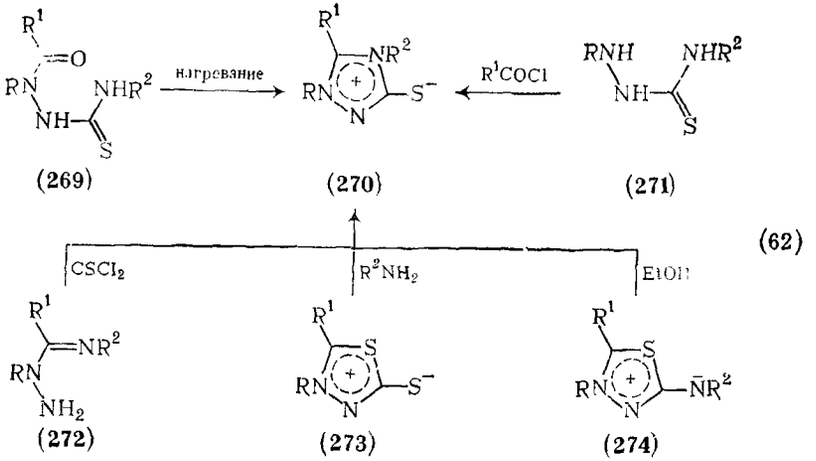


(263) (268) (61)

20.4.12.6. 1,2,4-Триазолийтиолаты-3 (270)

Представители хорошо известной мезоионной системы 1,2,4-триазолийтиолатов-3 (270) могут быть получены разными путями (схема 62). Методами, имеющими значение в синтезе, являются: (1) термическая циклизация *N*-ацилтиосемикарбазидов (269) (с. в.) [114]; (2) ангидроацилирование 1,4-дизамещенных тиосемикарбазидов (271) ацилхлоридами (с. в.) [101, 144]; (3) конденсация *N*-аминоамидинов (272) с тиофосгеном (с. в.) [101, 114]; (4) реакция мезоионных 1,3,4-тиадиазолийтиолатов-2 (273) (см. разд. 20.4.13.5) или их метиодидов с первичными аминами (с. в.) [2, 8].

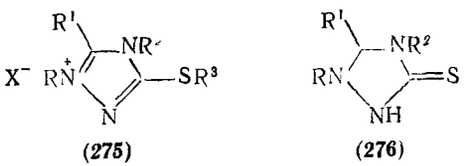
Образование 1,2,4-триазолийтиолатов-3 (270) [методы (1), (2) и (4)] происходит в результате циклизации промежуточных производных тиосемикарбазидов. В принципе, эти пути могут приводить к изомерным мезоионным 1,3,4-тиадиазолийаминидам-2 (274)



(62)

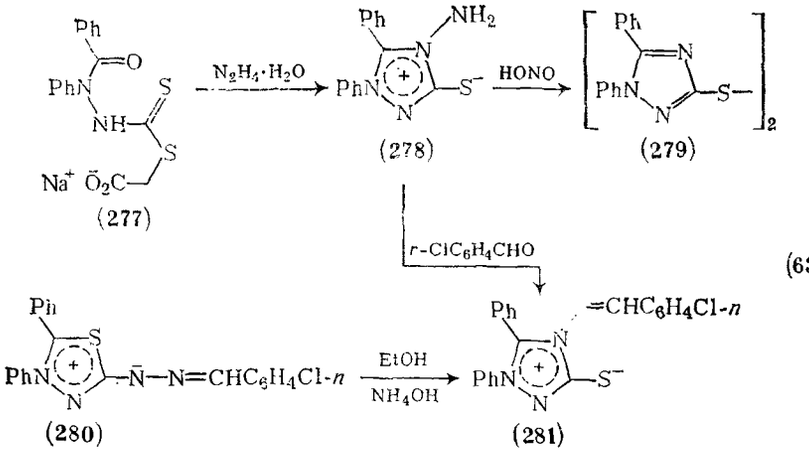
(см. разд. 20.4.13.4), но ни одно из этих изомерных соединений не образуется. Мезоионные тиадиазолы (**274**) термодинамически и кинетически нестабильны в отличие от соединений (**270**), и в этанольном растворе легко и с высокими выходами перегруппировываются, образуя производные (**270**) (схема 62) [115].

Производные системы (**270**) очень устойчивы. Дипольный момент соединения (**270**; R = Me, $R^1 = R^2 = Ph$) ($\mu = 9{,}1$ Д) подтверждает мезоионную структуру [115]. Масс-спектры соединений (**270**) содержат пик молекулярного иона и осколочного иона $R^1C \equiv N^+R$, вследствие чего их можно легко отличить от изомеров (**274**), имеющих в масс-спектре пик иона $R^1C \equiv S^+$ [107]. Обработка метилиодидом приводит к четвертичным иодидам (**275**; $R^3 = Me$, X = I) [114], а хлороводородом — к гидрохлоридам (**275**; $R^3 = H$, X = Cl) [101]. При восстановлении соединений (**270**) алюмогидридом лития получаются 1,2,3-триазолидинтионы-3 (**276**) [115].



(**275**) (**276**)

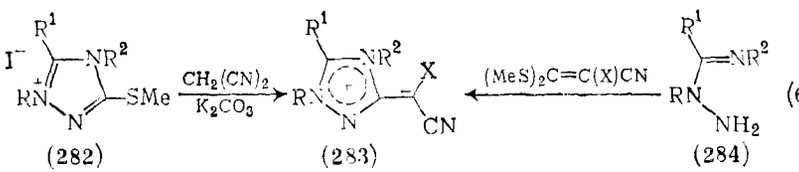
N-Аминопроизводное (**278**), полученное из соли (**277**) и гидразингидрата (схема 63), при обработке азотистой кислотой превращается в дисульфид (**279**) [116]. В результате конденсации соединения (**278**) с *n*-хлорбензальдегидом получается бензилиденовое производное (**281**), которое также образуется в результате перегруппировки мезоионного тиадиазола (**280**) в этанольном растворе аммиака (н. в.) [112],



(63)

20.4.12.7. 1,2,4-Триазолийметилиды-3 (283)

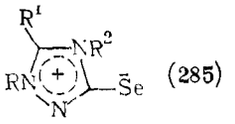
Иодиды 3-*метилтио*-1,2,4-триазолия (282) реагируют с малононитрилом в присутствии карбоната калия с образованием мезоионных производных (283) (схема 64; н. в.). Эти бесцветные или желтые кристаллические соединения проявляют высокую стабильность. Значительно лучшие выходы получаются при обработке *N*-аминоамидинов (284) замещенными 3,3-бис(метилтио)акрилонитрилами $(MeS)_2C{=}C(X)CN$ (X = CN, CO_2Me) [117].



(64)

20.4.12.8. 1,2,4-Триазолийселенаты-3 (285)

Производные мезоионной системы (**285**) получаются при взаимодействии *N*-ацилгидразинов $R^1CON(R)NH_2$ с фенилселеноизоцианатом PhN=C=Se в присутствии третичных оснований (с. в.) [118].



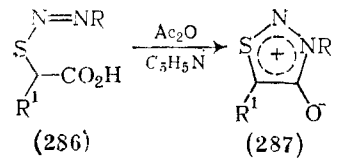
(285)

20.4.13. МЕЗОИОННЫЕ ТИАДИАЗОЛЫ ТИПА А

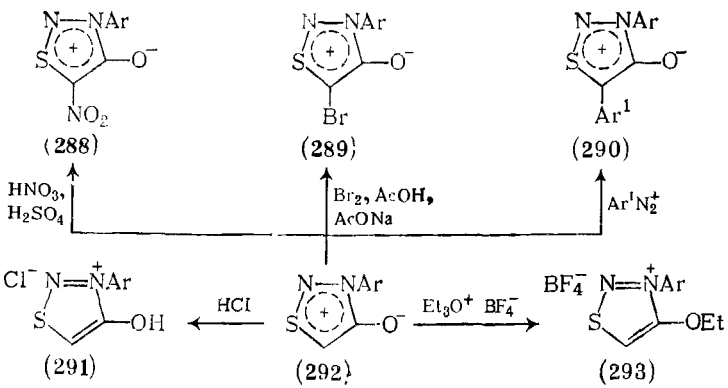
20.4.13.1. 1,2,3-Тиадиазолийолаты-4 (287)

Мезоионные соединения (**287**) получают циклодегидратацией арилазотиоуксусных кислот (**286**) (схема 65) под действием уксусного ангидрида и пиридина (с. в. — в. в.) [119]. Таким путем

получены диарил- (**287**; R = R¹ = Ar) и моноарилзамещенные (**287**; R = Ar, R¹ = H), представляющие собой устойчивые твердые вещества желтого цвета [119]. Химия незамещенных в положении 5 соединений (**292**) подробно изучена (схема 66). Восстановление их цинком в 5 н. серной кислоте приводит к арилгидразинам (в. в.) и тиогликолевой кислоте (в. в.) [119]. Обработка хлороводородом дает хлориды тиадиазолия (**291**) (с. в.) [119], а алкилирование по Меервейну приводит к тетрафторборатам (**293**) (в. в.) [108]. При электрофильном замещении получаются 5-нитропроизводные (**288**) (с. в.) и 5-бромпроизводные (**289**) (с. в.). При взаимодействии с диазониевыми солями происходит выделение азота и образуются диарилзамещенные (**290**) (н. в.), а с бензиламином — амид $RhCH_2NHCOCSNHCH_2Ph$ (с. в.) [119].



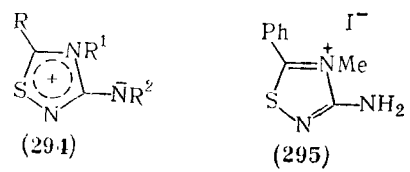
(65)



(66)

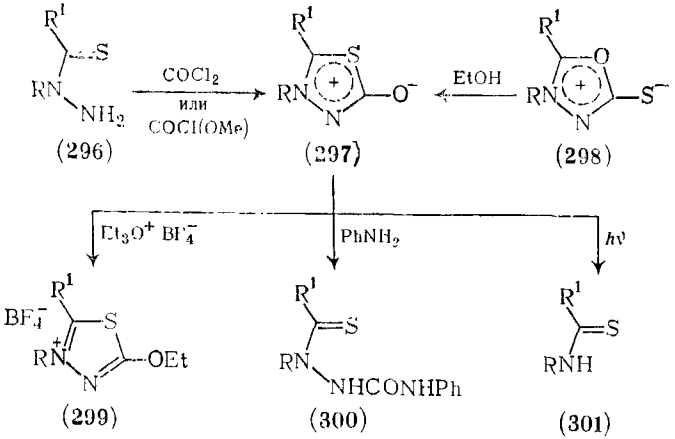
20.4.13.2. 1,2,4-Тиадиазолийаминиды-3 (294)

Известно, что иодид тиадиазолия (**295**) в присутствии оксида серебра образует мезоионное производное (**294**; R = Ph, R¹ = Me, R² = H) [120].



20.4.13.3. 1,3,4-Тиадиазолийолаты-2 (297)

Конденсация *N*-тиоацилгидразинов (**296**) с фосгеном [84] или метилхлоркарбонатом [121] (схема 67) является хорошим путем синтеза производных мезоионной системы (**297**), получаемых в виде устойчивых кристаллических веществ. В ИК-спектрах этих соединений имеется полоса поглощения карбонильной группы ($\nu_{макс}$ 1650 $см^{-1}$) [84]. Масс-спектры этих соединений содержат пик фрагмента $R^1C \equiv S^+$, отличающий их от изомеров (**298**) (см. разд. 20.4.10.5), из которых они образуются перегруппировкой в горячем этаноле; например, соединение (**298**; R = Me, R¹ = Ph) изомеризуется в соединение (**297**) (в. в.) [84]. Были измерены дипольные моменты; в частности, для соединения (**297**; R = R¹ = = Ph) μ = 7,75 Д.



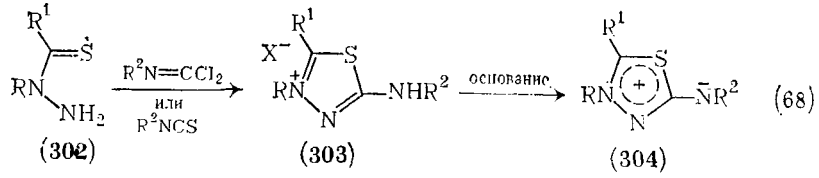
(67)

Алкилирование соединений (**297**) тетрафторборатом триэтилоксония дает соли (**299**) (в. в.) [108]; обработка анилином приводит к раскрытию цикла и образованию семикарбазидов (**300**) (с. в.) [121]. При фотолизе соединения (**297**; R = Me, R¹ = Ph) в ацетонитриле получается *N*-метилтиобензамид (**301**; R = Me, R¹ = Ph) (схема 67) (н. в.) [122].

20.4.13.4. 1,3,4-Тиадиазолийаминиды-2 (304)

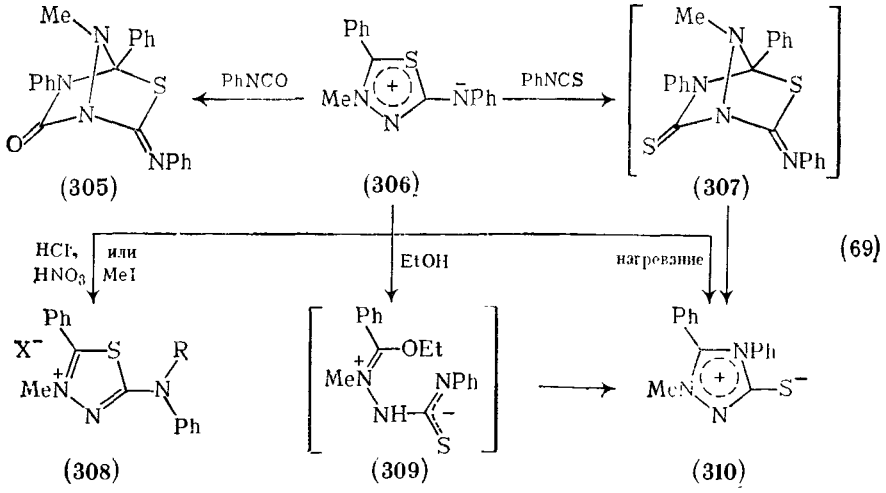
Для получения производных этой системы из *N*-тиоацилгидразинов (**302**) использованы два метода. Реакция с изоцианидихлоридами (дихлорметиленаминами) $R^2N{=}CCl_2$ дает соли (**303**; X = Cl) (с. в.), которые под действием основания превращаются в мезоионную систему (**304**) (в. в.) (схема 68) [86, 115, 123]. Соли 1,3,4-тиадиазолия (**303**) получают также взаимодействием гидразинов (**302**) с изотиоцианатами в присутствии кислого катализатора (в. в.) [86, 123]. В отсутствие катализатора образуется мезоионный 1,2,4-триазолийтиолат-3 (**270**) (см. разд. 20.4.12.6).

С помощью этих методов можно получать 1,3,4-тиадиазолийаминиды-2 (**304**), в которых заместителем (R^2) при экзоциклическом азоте является арильная группа [115], ароильная группа (COAr) [86] или сульфонильная группа (SO_2Ar) [86].



(302) (303) (304) (68)

Строение рассматриваемых соединений было подтверждено методом масс-спектрометрии ($M^{+\cdot} \rightarrow R^1C \equiv S^+$) [107], изучением дипольных моментов (**306**; $\mu = 6{,}7$ Д) [115] и с помощью рентгеноэлектронной спектроскопии [124]. Перегруппировка соединения (**306**) в изомерный 1,2,4-триазолийтиолат-3 (**310**) (в. в.) (схема 69) [115] происходит в следующих условиях: 1) нагревание в этанольном растворе; 2) обработка раствора в бензоле фенилизотиоцианатом при комнатной температуре; 3) пиролиз при 120 °C. Предполагают, что в первом случае перегруппировка протекает через промежуточный бетаин (**309**). Во втором случае определенно образуется 1,3-диполярный циклоаддукт (**307**); доказательством такого механизма (схема 69) является выделение аддукта (**305**) при использовании фенилизоцианата [115].

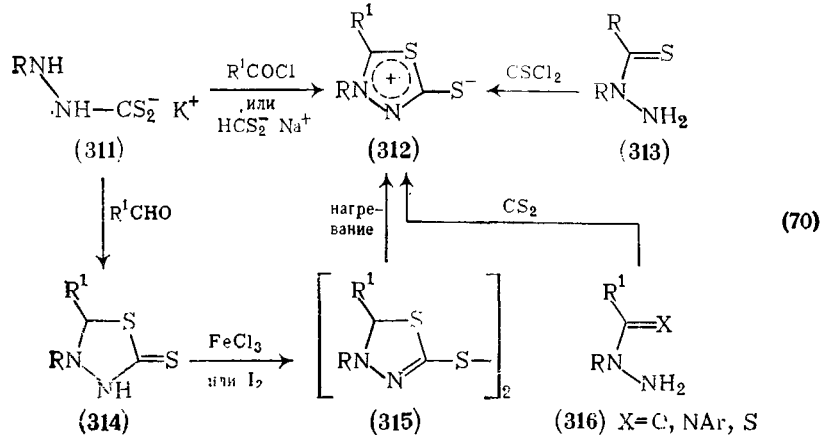


(305) (306) (307) (308) (309) (310) (69)

Мезоионные 1,3,4-тиадиазолийаминиды-2 (**304**) при обработке метилиодидом или разбавленными минеральными кислотами образуют тиадиазолиевые соли, например (**308**). Восстановление соединения (**306**) алюмогидридом лития приводит к 1-бензил-1-метил-4-фенил-тиосемикарбазиду $PhCH_2N(Me)NHCSNHPh$ [115].

20.4.13.5. 1,3,4-Тиадиазолийтиолаты-2 (312)

Соединения этого типа известны давно [2, 8, 9], описано большое число таких производных. Важные препаративные методы их получения представлены на схеме (70). Соли (**311**) при взаимодействии с ацилхлоридами дают в одну стадию мезоионные тиадиазолы (**312**) (н. в.) [125]; при использовании дитиоформиата натрия получаются соединения, незамещенные в положении 5 (**312**; $R^1 = H$) (н. в.) [125]. При взаимодействии солей (**311**) с альдегидами образуются тиадиазолидинтионы-2 (**314**) (с. в.), которые превращаются в мезоионную систему (**312**) окислением и термическим диспропорционированием промежуточных дисульфидов [(**315**)→(**312**)+(**314**)] (в. в.) [126]. Методы, в которых в качестве исходных соединений используют соли (**311**), непригодны для синтеза 4-алкилзамещенных (**312**; R = Alk). Более общий метод основан на конденсации *N*-тиоацилгидразинов (**313**) с тиофосгеном (с. в.) [127]. Другим путем мезоионные соединения (**312**) получают с высокими выходами из производных гидразина (**316**) и сероуглерода [123, 127].

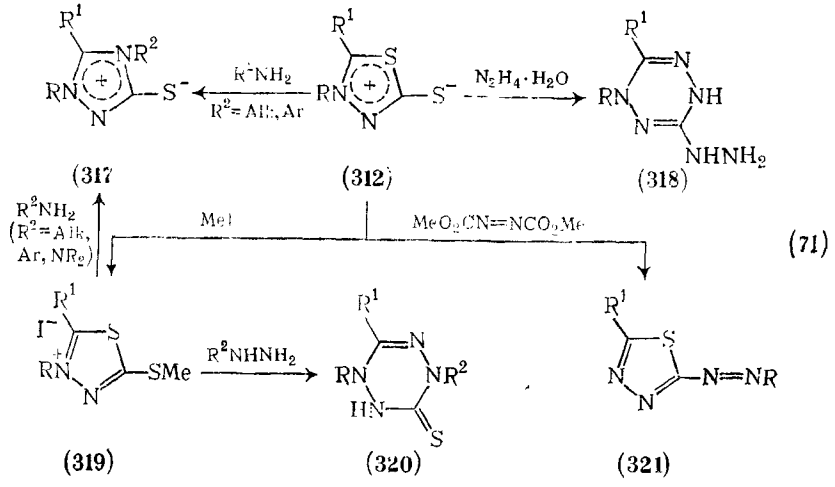


(311) (312) (313) (314) (315) (316) X=C, NAr, S (70)

Светло-желтые соединения (**312**) ($\nu_{макс}$ 1320 $см^{-1}$; C=S) очень устойчивы. Описаны их масс-спектры ($M^{+\cdot} \rightarrow R^1C \equiv S^+$) [107], измерены дипольные моменты (**312**; $R = R^1 = Ph$; $\mu = 9{,}25$ Д) [128], описаны УФ-спектры [129] и рентгеноэлектронные спектры [130]. Данные последних согласуются с бетаиновой структурой.

1,3,4-Тиадиазолийтиолаты-2 (**312**) образуют с метилиодидом соли (**319**) (с. в.) [126]. Обработка мезоионного соединения (**312**) или его солей (**319**) первичными аминами приводит с высоким выходом к мезоионным 1,2,4-триазолийтиолатам-3 (**317**) (схема 71) (см. разд. 20.4.12.6) [126]. Соли (**319**) образуют с *N*,*N*-дизамещенными гидразинами $R^4R^3NNH_2$ *N*-аминопроизводные (**317**; $R^2 = NR^3R^4$), а в случае монозамещенных гидразинов R^3NHNH_2

получаются тетразинтионы-3 (320) [131]. При подобном превращении мезоионные тиадиазолы (312) с избытком гидразингидрата дают с высокими выходами производные тетразина (318) [132].

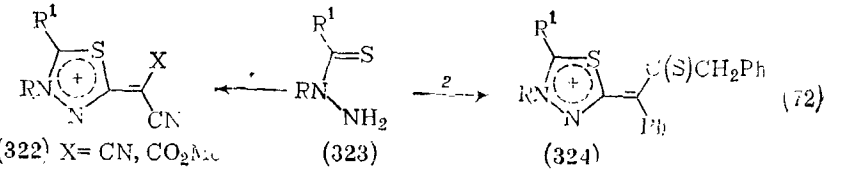


(71)

Мезоионные тиадиазолийтиолаты-2 (312) не реагируют как 1,3-диполярофилы. Дифенилзамещенное (312; R = R¹ = Ph) с диметиловым эфиром азодикарбоновой кислоты образует 2-фенил-5-фенилазо-1,3,4-тиадиазол (321; R = R¹ = Ph) (н. в.) [133]. Фотолиз производного (312; R = R¹ = Ph) в ацетонитриле (> 300 нм) приводит к окислительной циклизации в фенантрен (н. в.) [134]. При 253,7 нм происходит фотофрагментация с образованием тиоамидов RNHCSR¹ (н. в. — с. в.) [122].

20.4.13.6. 1,3,4-Тиадиазолийметилиды-2 (322)

Представители этой мезоионной системы были получены из *N*-тиоацилгидразинов (323) (схема 72). 2-Замещенные 3,3-бис(метилтио)акрилонитрилы $(MeS)_2C{=}C(CN)X$ (X = CN или CO_2Me), 3,3-дихлоракрилонитрилы $Cl_2C{=}C(CN)X$ (X = CN или CO_2Me) или цианометоксикарбонилтиокетен $S{=}C{=}C(CN)CO_2Me$ образуют желтые или оранжевые цианозамещенные (322) (с. в.) [89]. При реакции *N*-метил-*N*-тиобензоилгидразина (323; R = Me,



(72)

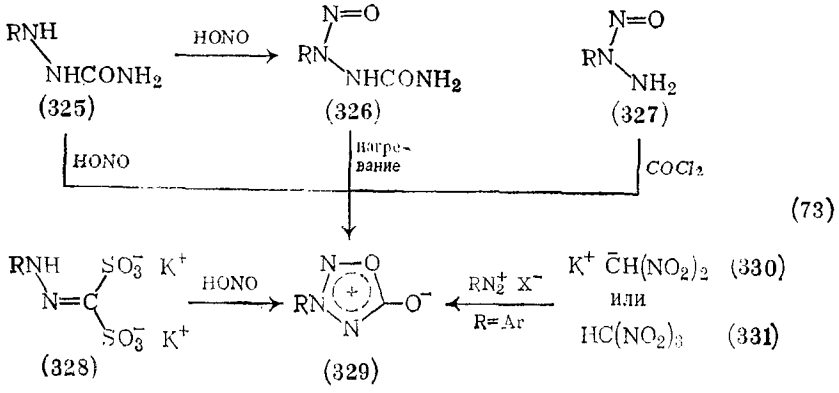
1 - $Cl_2C{=}C(CN)X$, $(MeS)_2C{=}C(CN)X$ или $S{=}C{=}C(CN)X$;
2 - $PhCH_2C(S)SCH_2CO_2H$

R¹ = Ph) с (фенилтиоацетил)тиогликолевой [(бензилтиокарбонилтио)уксусной] кислотой $PhCH_2C(S)SCH_2CO_2H$ получен красный кристаллический мезоионный тиадиазолийметилид-2 (324) (с. в.) [135]. Строение этого продукта подтверждено рентгеноструктурным анализом [136].

20.4.14. МЕЗОИОННЫЕ ОКСАТРИАЗОЛЫ ТИПА А

20.4.14.1. 1,2,3,4-Оксатриазолийолаты-5 (329)

3-Алкил-1,2,3,4-оксатриазолийолаты-5 (329; R = Alk) (схема 73) получают нитрозированием 1-алкилсемикарбазидов (325) (с. в.) [137—139] или конденсацией *N*-алкил-*N*-нитрозогидразинов (327) с фосгеном (с. в.) [140]. В первом случае при низкой температуре может быть выделен промежуточный *N*-нитрозосемикарбазид (326) (в. в.) [138, 139] и далее превращен в мезоионный продукт (329) (с. в.) [138, 139]. Приведенные способы непригодны для синтеза арилпроизводных (329; R = Ar), которые получают обработкой арилгидразонометандисульфонатов калия (328) азотистой кислотой (с. в.) [141], а также реакцией Яппа — Клингемана между солями арилдиазония и калиевой солью динитрометана (330) (с. в.) [142] или нитроформа (331) (н. в.) [139].



(73)

Бесцветные кристаллические соединения (329) характеризуются поглощением карбонильной группы в области 1790—1800 $см^{-1}$ [137, 139]. Дипольный момент фенильного производного (329; R = Ph; μ = 6,14 Д [9] подтверждает мезоионную структуру.

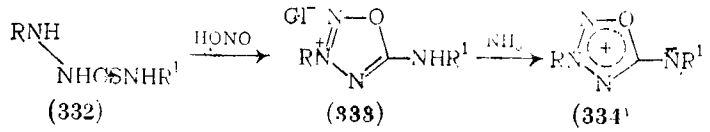
В результате кислотного гидролиза 3-фенилзамещенного (329; R = Ph получается фенилазид. 3-Циклогексилзамещенное (329; $R = C_6H_{11}$) устойчиво к гидролизу в разбавленных кислотах, но при обработке концентрированной серной кислотой дает циклогексанол (60 %) [139]. В работе [143] обсуждается механизм

гидролиза изопропилзамещенного (329; R = *изо* Pr) с образованием изопропилового спирта и изопропилхлорида. Фотолиз 3-циклогексилзамещенного (329; R = C_6H_{11}) и последующий гидролиз дают циклогексанон (27 %) [144]; в работах [9, 144] предлагаются возможные механизмы этой реакции.

Мезоионные 1,2,3,4-оксатриазолийолаты-5 (329) не реагируют как 1,3-диполи. 3-Циклогексилзамещенное (329; R = C_6H_{11}) при нагревании с дифенилацетиленом образует 4,5-дифенил-1-циклогексилтриазол (37 %), а не ожидаемый изомер [145]. Возможно, что циклоприсоединению предшествуют диссоциация мезоионного соединения и перегруппировка в азид.

20.4.14.2. 1,2,3,4-Оксатриазолийаминиды-5 (334)

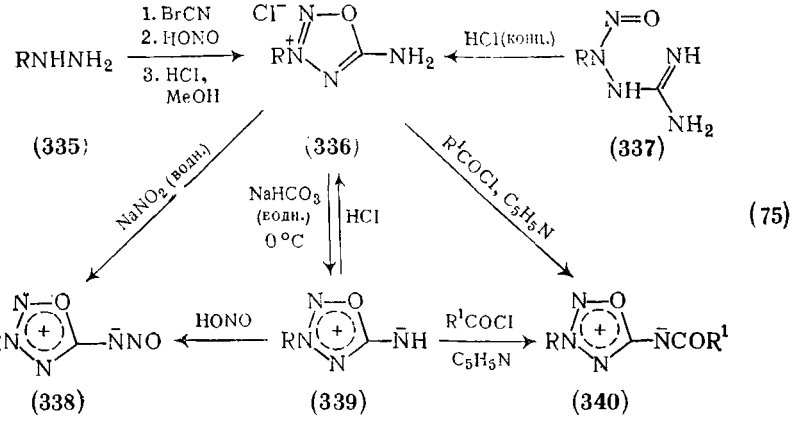
Нитрозирование алкилсемикарбазидов приводит к мезоионным 1,2,3,4-оксатриазолийолатам-5 (см. разд. 20.4.14.1), а нитрозирование тиосемикарбазидов (332) — к оксатриазолиевым солям (333) (с. в.) (схема 74) [146, 147]. Если экзоциклическим заместителем (R^1) является арильная группа, то при обработке щелочью легко образуется ярко-красное кристаллическое мезоионное соединение (334; R^1 = Ar) (в. в.) [146, 147]. Физические свойства таких соединений [$\nu_{макс}$ 1675—1680 $см^{-1}$ (C=N), μ = 5,4 Д для (334; R = R^1 = Ph)] согласуются с оксатриазолиевой структурой [9].



(332) (333) (334) (74)

Кислотный гидролиз дифенилзамещенного (334; R = R^1 = Ph) дает 3-фенил-1,2,3,4-оксатриазолийолат-5 (329; R = Ph) (н. в.) (см. разд. 20.4.14.1) [147], а при обработке сероводородом регенерируется 1,4-дифенилтиосемикарбазид [147]. В горячем водно-этанольном растворе щелочи диарилпроизводные (334; R = R^1 = Ar) перегруппировываются в мезоионные 1,2,3,4-тетразолийолаты-5 (344) (см. схему 77) (разд. 20.4.15.1) [146, 147]. Известны также другие перегруппировки мезоионных соединений в более устойчивые мезоионные изомеры, возможные механизмы которых обсуждаются в обзоре [9] [см. также перегруппировку соединения (342) в изомер (343); схема 76].

Незамещенные 1,2,3,4-оксатриазолиевые соли (336) получаются также в результате катализируемой кислотой циклизации 1-замещенных 1-нитрозо-2-цианогидразинов RN(NO)NHCN, которые синтезируются *in situ* в результате взаимодействия монозамещенных гидразинов с бромцианом и последующего нитрозирования (схема 75) (с. в.) [148]. Циклогексилзамещенное (336; R = C_6H_{11}) получено при катализируемой кислотой циклизации гуанидина (337) (с. в.) [149].

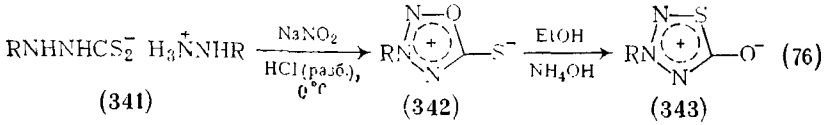


(75)

При обработке солей (336) холодным водным раствором бикарбоната натрия с высокими выходами получаются в виде желтых кристаллов незамещенные мезоионные производные (339), которые при обработке кислотой вновь превращаются в соли (336) [148]. С ацилхлоридами в пиридине мезоионные соединения (339) образуют *N*-ацильные производные (340) (см. схему 75), получающиеся также непосредственно из солей (336) (в. в). Подобным образом при взаимодействии солей (336) с водным раствором нитрита натрия или реакции свободных оснований (339) с азотистой кислотой получаются *N*-нитрозопроизводные (338) [148].

20.4.14.3. 1,2,3,4-Оксатриазолийтиолаты-5 (342)

Арилзамещенные этой мезоионной системы получаются нитрозированием солей дитиокарбазиновой кислоты (341) (с. в.) (схема 76) [150]. Строение этих кристаллических соединений ($\nu_{макс}$ 1365—1375 $см^{-1}$; C=S) подтверждено их масс-спектрами (образование иона $[M - NO]^{+\bullet}$) и значениями дипольных моментов [для (342; R = Ph) μ = 6,8 Д] [150].



(341) (342) (343) (76)

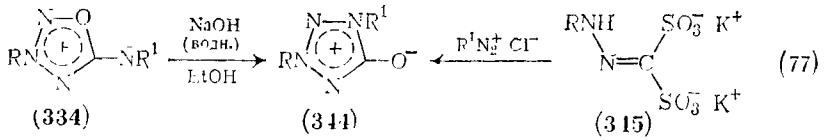
Кислотный гидролиз фенилзамещенного (342; R = Ph) приводит к фенолу, а щелочной — к фенилазиду. При обработке тетрафторборатом триэтилоксония наблюдается *S*-алкилирование и образуется соответствующий тетрафторборат 1,2,3,4-оксатриазолия. В горячем

этанольном растворе аммиака происходит перегруппировка в изомерный мезоионный 1,2,3,4-тиатриазолийолат-5 (**343**) (с. в.) (см. схему 76), что является препаративным путем получения ранее неизвестной мезоионной системы (**343**) (см. разд. 20.4.16.1) [150].

20.4.15. МЕЗОИОННЫЕ ТЕТРАЗОЛЫ ТИПА А

20.4.15.1. 1,2,3,4-Тетразолийолаты-5 (344)

Хорошо охарактеризованы только диарилзамещенные этой мезоионной системы. Удобным препаративным способом получения соединений (**344**) является катализируемая основаниями перегруппировка мезоионных 1,2,3,4-оксатриазолийаминидов-5 (**334**) (в. в.) (схема 77) [146, 147]. Их получают также взаимодействием арилгидразонометандисульфонатов (**345**) с диазониевыми солями (с. в.) [141], однако этот метод непригоден для получения соединений с разными арильными заместителями (**344**; $R \neq R^1$), так как в процессе реакции происходит обмен арильных групп. Соединения типа (**344**) получают с низким выходом также обработкой бис(алкилсульфонил)метанов $CH_2(SO_2R)_2$ [142, 151] и динитрометана $CH_2(NO_2)_2$ [142] диазониевыми солями. Нитрование *п*-этоксифенилмочевины (дульцина) дает ди-*п*-этоксифенилзамещенное (**344**; $R = R^1 = n\text{-}EtOC_6H_4$), однако возможности этого препаративного метода не изучены [152]. Дифенилзамещенное было получено со средним выходом при термолизе изомерного мезоионного 2,3-дифенил-1,2,3,4-тетразолийолата-5, относящегося к типу Б (см. разд. 20.4.21.1).



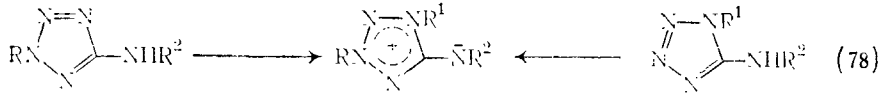
(334) (344) (345) (77)

Бесцветные кристаллические тетразолийолаты-5 (**344**) [$\nu_{макс}$ 1700 $см^{-1}$ (C=O); $\mu = 5{,}4$ Д при $R = R^1 = Ph$] очень отличаются от их ярко-красных изомеров (**334**). Эти соединения, например (**344**; $R = R^1 = Ar$), очень устойчивы; обработка тетрафторборатом триэтилоксония приводит с высокими выходами к тетрафторборатам 5-этокси-1,2,3,4-тетразолия (**350**).

20.4.15.2. 1,2,3,4-Тетразолийаминиды-5 (347)

Известны только диалкилзамещенные (**347**; $R = R^1 = Alk$) этой мезоионной системы. Их получают алкилированием 5-амино-1-метил- или 5-амино-2-метилтетразолов (**348**) и (**346**) диметилсульфатом (с. в.) или метилбензолсульфонатом (в. в.), соответственно (схема 78) [153—155]. Кроме незамещенного по экзоциклическому атому азота соединения (**347**; $R = R^1 = Me$, $R^2 = H$), легко образующего гидрохлорид [153, 154], получены также *N*-ацильные

и *N*-арилсульфонильные производные ($R^2 = MeCO$, *п*-$MeC_6H_4SO_2$ или *п*-$ClC_6H_4SO_2$), представляющие собой бесцветные кристаллические соединения [155].

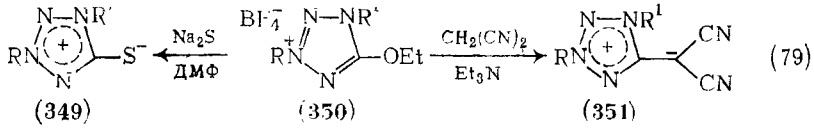


(346) (347) (348) (78)

Кислотный гидролиз ацильного производного (**347**; $R = R^1 = Me$, $R^2 = COMe$) приводит к гидрохлориду соединения (**347**; $R = R^1 = Me$, $R^2 = H$) [154]. При щелочном гидролизе сульфонильных производных (**347**; $R = R^1 = Me$, $R^2 = n\text{-}MeC_6H_4SO_2$ или *п*-$ClC_6H_4SO_2$) удается выделить только соответствующие сульфонамиды [155]. Те же производные при действии пиперидина или гидразингидрата деметилируются с образованием производных 5-амино-1-метилтетразола (**348**) [155].

20.4.15.3. 1,2,3,4-Тетразолийтиолаты-5 (349)

Действие сульфида натрия в горячем диметилформамиде на тетрафторбораты тетразолия (**350**) (см. разд. 20.4.15.1) приводит к желтым кристаллическим мезоионным 1,2,3,4-тетразолийтиолатам-5 (**349**) (с. в.) (схема 79). Химия этих соединений ($\nu_{макс}$ 1365—1370 $см^{-1}$; C=S) не изучена, но значение дипольного момента дифенилзамещенного (**349**; $R = R^1 = Ph$) $\mu = 6{,}5$ Д подтверждает мезоионную структуру [156]. Соединение (**349**; $R = R^1 = Ph$) образуется также при термолизе дегидродитизона при 150 °C (н. в.) (см. разд. 20.4.21.3).



(349) (350) (351) (79)

20.4.15.4. 1,2,3,4-Тетразолийметилиды-5 (351)

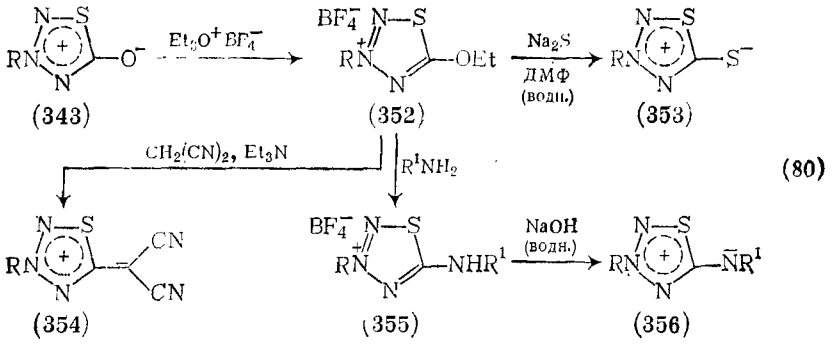
Дицианометилидные производные (**351**) этой системы получают нагреванием тетрафторборатов тетразолия (**350**) с малононитрилом и триэтиламином в ацетонитриле (с. в.) (см. схему 79). Желтое кристаллическое дифенилзамещенное (**351**; $R = R^1 = Ph$) имеет дипольный момент 9,5 Д [156].

20.4.16. МЕЗОИОННЫЕ ТИАТРИАЗОЛЫ ТИПА А

20.4.16.1. 1,2,3,4-Тиатриазолийолаты-5 (343)

Соединения этого типа получают перегруппировкой мезоионных 1,2,3,4-оксатриазолийтиолатов-5 (**342**) (см. схему 76; разд. 20.4.14.3)

в горячем этанольном растворе аммиака (с. в.) [150]. Строение этих бесцветных кристаллических соединений (343) подтверждается данными ИК-спектроскопии ($\nu_{макс}$ 1675—1680 $см^{-1}$; C=O), масс-спектрометрии (образование иона $[M-NS]^+$) и значениями дипольных моментов [(343; R = Ph); μ=4,4 Д]. Фенилзамещенное (343; R = Ph) устойчиво к действию кислот, но щелочной гидролиз превращает его в фенилазид. Алкилирование тетрафторборатом триэтоксония в дихлорметане приводит к тетрафторборатам 5-этокси-1,2,3,4-тиатриазолия (352), которые используют как промежуточные соединения для получения других мезоионных тиатриазолиевых производных (схема 80) (см. разд. 20.4.16.2—20.4.16.4) [150].



(80)

20.4.16.2. 1,2,3,4-Тиатриазолийаминиды-5 (356)

При взаимодействии с ароматическими аминами в горячем бензольном растворе тетрафторбораты 5-этокси-1,2,3,4-тиатриазолия (352) превращаются в тетрафторбораты 5-ариламино-1,2,3,4-тиатриазолия (355) (с. в.) (см. схему 80), которые при обработке гидроксидом натрия в теплом этаноле дают мезоионные 1,2,3,4-тиатриазолийаминиды-5 (356) (с. в.). Химия этой системы не изучена [156].

20.4.16.3. 1,2,3,4-Тиатриазолийтиолаты-5 (353)

Эти оранжевые кристаллические вещества получают с высокими выходами действием сульфида натрия в водном ДМФ на 1,2,3,4-тиатриазолиевые соли (352) (см. схему 80). Химия этих соединений не изучена, но их мезоионная структура подтверждается данными масс-спектрометрии (образование иона $[M-NS]^+$) [150].

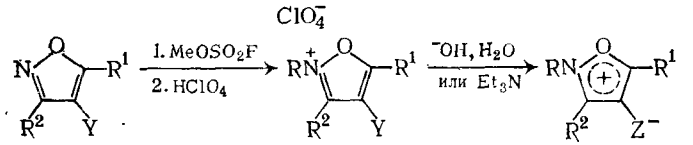
20.4.16.4. 1,2,3,4-Тиатриазолийметилиды-5 (354)

Тетрафторбораты 1,2,3,4-тиатриазолия (352) при действии малононитрила и триэтиламина в ацетонитриле превращаются в желтые кристаллические мезоионные 1,2,3,4-тиатриазолийбис(цианометилиды-5) (354). Дипольный момент фенилзамещенного [(354; R = Ph); μ = 8,8 Д] подтверждает мезоионную структуру.

20.4.17. МЕЗОИОННЫЕ ОКСАЗОЛЫ ТИПА Б

20.4.17.1. 1,2-Оксазолийолаты-4 (359)

Представители этой системы не были выделены. При метилировании изоксазолов (357) образуются оксазолийперхлораты (358; R = Me, X = ClO_4) (схема 81); возможно, что желтая окраска, наблюдающаяся при растворении этих солей в водной щелочи, вызвана образованием мезоионной системы (359) [157].



(81)

(357) Y= OAc (358) Y= OAc (359) Z= O
(360) Y= NHTs (361) Y= NHTs (362) Z= NTs

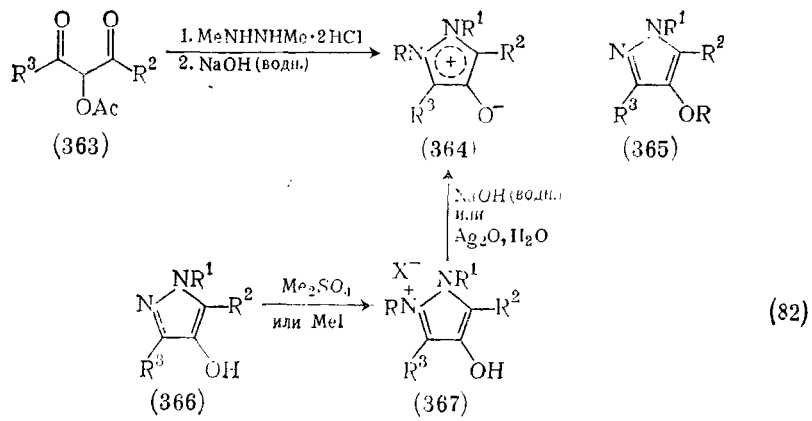
20.4.17.2. 1,2-Оксазолийаминиды-4 (362)

Производные этой мезоионной системы не выделены. Метилирование изоксазолов (360) приводит к солям (361; R = Me, X = = ClO_4) (см. схему 81), но после обработки основанием не удается выделить мезоионный продукт [157].

20.4.18. МЕЗОИОННЫЕ ДИАЗОЛЫ ТИПА Б

20.4.18.1. 1,2-Диазолийолаты-4 (364)

Кристаллические производные этой мезоионной системы получены, но их химия детально не изучена, и в некоторых случаях неясно, является ли продукт моногидратом мезоионного гетероцикла (364) или изомерным гидроксидом диазолия (367; X = OH) [9]. Обычно 1,2-диазолийолаты-4 (364) получают с высоким выходом метилированием 4-гидроксипиразолов (366) с последующей обработкой промежуточно образующихся солей 1,2-диазолия (367) водным основанием (схема 82) [158]. Удобный метод получения 1,2-диметилзамещенного (364; R = R^1 = Me, R^2 = R^3 = Ph) заключается в конденсации дигидрохлорида *N,N'*-диметилгидразина с 2-ацетокси-1,3-дифенилпропандионом-1,3 (363; R^2 = R^3 = Ph) с последующей обработкой водным раствором гидроксида натрия (с. в.) (схема 82) [158].

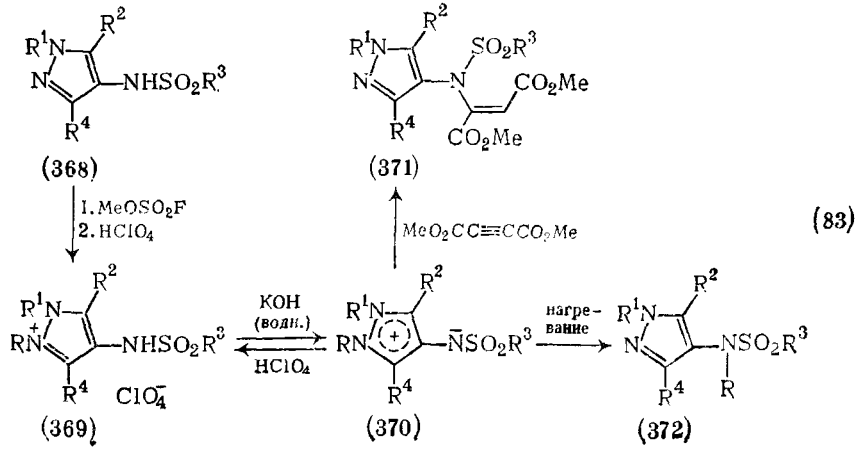


(82)

Эта мезоионная система характеризуется ИК-поглощением в области 1530—1550 $см^{-1}$, которое было отнесено к экзоциклической карбонильной группе [159]. При пиролизе соединения (**364**; R = = R^1 = Me, R^2 = R^3 = Ph) образуется 4-гидроксипиразол (**366**; R^1 = Me, R^2 = R^3 = Ph) (23 %) и 1-метил-4-метокси-3,5-дифенилпиразол (**365**; R = R^1 = Me, R^2 = R^3 = Ph) (2 %) [157]. То же соединение (**364**) при взаимодействии с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты дает пиразол [**365**; R^1 = Me, R^2 = = R^3 = Ph, R = $C(CO_2Me)=CH(CO_2Me)$] [157].

20.4.18.2. 1,2-Диазолийаминиды-4 (370)

Представители этой мезоионной системы, в которых экзоциклический атом азота стабилизирован сульфонильными группами, получены метилированием пиразолов (**368**) метилфторсульфонатом (в. в.) и последующей обработкой перхлоратов диазолия (**369**; R = Me) водным раствором гидроксида калия (схема 83) [157].



(83)

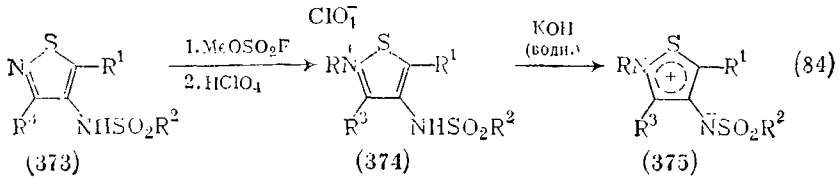
Этот метод позволяет получать соединения (**370**; R^3 = Me, *n*-MeC_6H_4) в виде стабильных бесцветных твердых веществ (с. в. — в. в.). При действии на них хлорной кислоты регенерируются перхлораты диазолия (**369**); обработка метилфторсульфонатом приводит к метилированию по экзоциклическому атому азота и образованию диазолиевых солей, которые охарактеризованы в виде перхлоратов [157].

Тетраметилзамещенные (**370**; R = R^1 = R^2 = R^4 = Me, R^3 = = Me или *n*-MeC_6H_4) в кипящем бензонитриле подвергаются перегруппировке в изомерные пиразолы (**372**) (с. в.) (см. схему 83). Соединение (**370**; R = R^1 = Me, R^2 = R^4 = Ph, R^3 = *n*-MeC_6H_4) термически стабильно, но при взаимодействии с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты превращается в аддукт реакции Михаэля (**371**; R^1 = Me, R^2 = R^3 = Ph) с выходом 25 % [157].

20.4.19. МЕЗОИОННЫЕ ТИАЗОЛЫ ТИПА Б

20.4.19.1. 1,2-Тиазолийаминиды-4 (375)

Известен единственный представитель этой системы. Изотиазол (**373**; R^1 = H, R^2 = *n*-MeC_6H_4, R^3 = Me) легко превращается в перхлорат (374; R = R^3 = Me, R^1 = H, R^2 = *n*-MeC_6H_4) (схема 84), который при действии водной щелочи дает с выходом 40 % мезоионный 1,2-тиазол (**375**; R = R^3 = Me, R^1 = H, R^2 = *n*-MeC_6H_4), представляющий собой бледно-желтое твердое вещество [157].



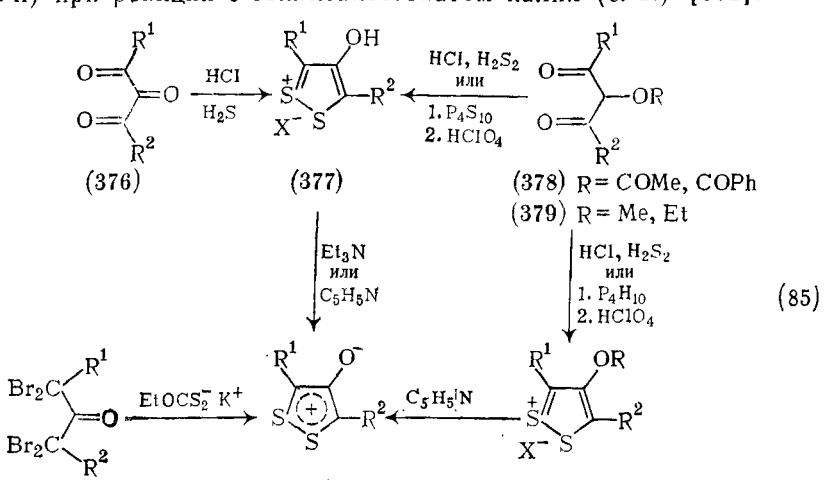
(84)

20.4.20. МЕЗОИОННЫЕ ДИТИОЛЫ ТИПА Б

20.4.20.1. 1,2-Дитиолийолаты-4 (381)

Для получения диарилзамещенных этой мезоионной системы (**381**; R и R^1 = Ar) предложено несколько родственных методов. Действие сероводорода и хлороводорода на 1,3-диарилпропантрионы (**376**) приводит к солям 1,2-дитиолия (**377**) [160], которые получают также из сложных эфиров (**378**) действием H_2S_2 или P_4S_{10} (схема 85) [161]. Соли (**377**; X = Cl, ClO_4) при действии третичных оснований депротонируются и превращаются в мезоионные 1,2-дитиолийолаты-4 (**381**) (с. в.) [160, 161]. Сходная последовательность превращений (**379** → **382** → **381**) позволяет получить мезоионный продукт, исходя из производных пропандиона-1,3 (н. в. — с. в.) [161]. По другому способу тетрабром-1,3-дифенил-

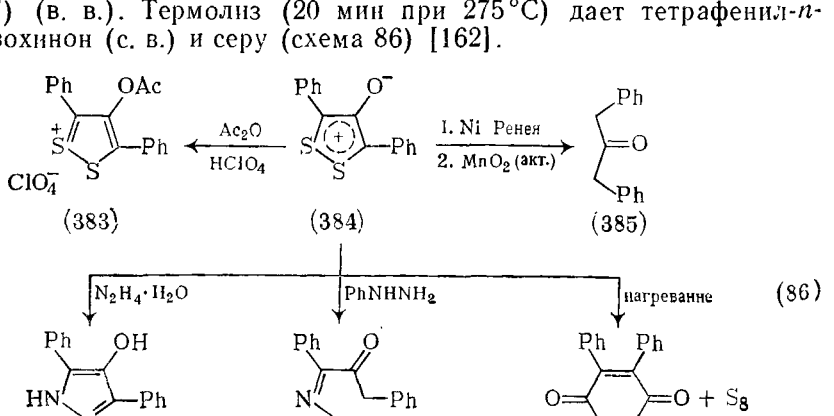
ацетон (380) превращается в дифенилзамещенное (381; R = R¹ = = Ph) при реакции с этилксантогенатом калия (с. в.) [162].



(376) (377) (378) R = COMe, COPh
(379) R = Me, Et
(380) (381) (382)

(85)

3,5-Диарил-1,2-дитиолийолаты-4 (**381**) представляют собой высокоплавкие кристаллические вещества; поглощение при 1495 см⁻¹ в их ИК-спектрах отнесено к экзоциклической карбонильной группе [160—162]. Изучен ряд реакций дифенилзамещенного (**381**; R = = R¹ = Ph) (схема 86) [162]. С уксусным ангидридом и хлорной кислотой с высоким выходом образуется соль (**383**). Восстановление никелем Ренея с последующей обработкой активированным диоксидом марганца приводит к дибензилкетону (**385**) (в. в.). При взаимодействии с гидразингидратом получается пиразол (**386**) (в. в.), в то время как с фенилгидразином — ациклический гидразон (**387**) (в. в.). Термолиз (20 мин при 275 °С) дает тетрафенил-*п*-бензохинон (с. в.) и серу (схема 86) [162].



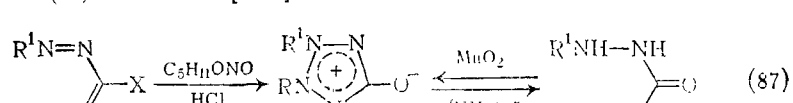
(383) (384) (385)
(386) (387) (388)

(86)

20.4.21. МЕЗОИОННЫЕ ТЕТРАЗОЛЫ ТИПА Б

20.4.21.1. 1,2,3,4-Тетразолийолаты-5 (391)

Окисление 1,5-диарил-3-нитроформазанов (**389**) или 1,5-диарил-3-хлорформазанов (**390**) пентилнитритом в кислотном растворе приводит с высокими выходами к бесцветным кристаллическим мезоионным тетразолийолатам-5 (**391**) (схема 87) [163]. Дифенилзамещенное (**391**; R = R¹ = Ph) получено также окислением дифенилкарбазида (**392**; R = R¹ = Ph) или дифенилкарбазона PhN=NC(O)NHNHPh [164].



(389) X = NO_2
(390) X = Cl
(391) (392)

(87)

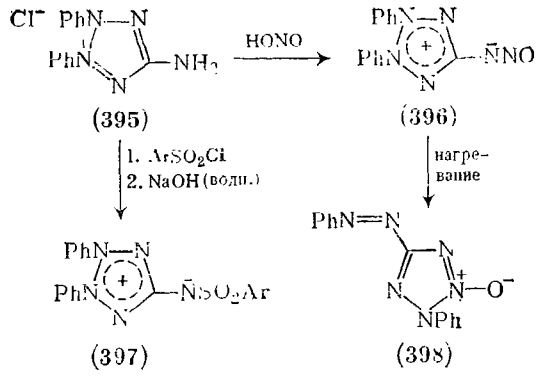
Получены только диарилзамещенные системы (**391**), химия их изучена мало. УФ-Спектр дифенилзамещенного соединения, по-видимому, подтверждает мезоионную структуру [165]; другие спектральные свойства не описаны. Соединение (**391**; R = R¹ = Ph) образует соли с кислотами и восстанавливается сульфидом аммония до карбазида (**392**; R = R¹ = Ph) [166]. Термолиз при 150 °С превращает его в изомер типа А (**344**; R = R¹ = Ph) (с. в.) [167].

20.4.21.2. 1,2,3,4-Тетразолийаминиды-5 (393)

Описано два примера мезоионных тетразолийаминидов-5; оба соединения получены из тетразолийхлорида (**395**) (схема 88) [9, 166]. При действии азотистой кислоты образуется оранжевое кристаллическое *N*-нитрозопроизводное (**396**) (с. в.). Соединение (**396**) в горячем этаноле перегруппировывается в *N*-оксид (**398**); механизм этого превращения, возможно, включает образование валентного таутомера (**394**) [ср. термическую перегруппировку дегидродитизона (**405**); разд. 20.4.21.3]. Последовательная обработка соединения (**395**) *п*-толуолсульфонилхлоридом и водной щелочью приводит к бесцветному продукту (**397**; Ar = *п*-$MeC_6H_4SO_2$) (с. в.), но с бензоилхлоридом в аналогичных условиях получается не мезоионное соединение, а формазан. Другие данные о мезоионной системе (**393**) отсутствуют.



(393) (394)

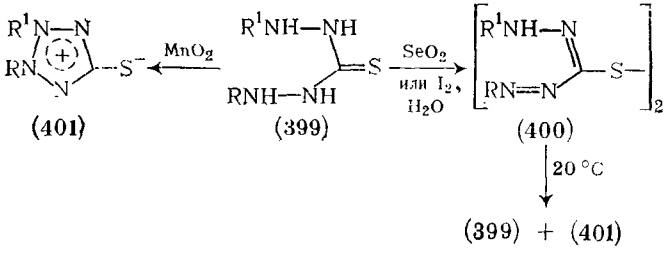


(88)

20.4.21.3. 1,2,3,4-Тетразолийтиолаты-5 (401)

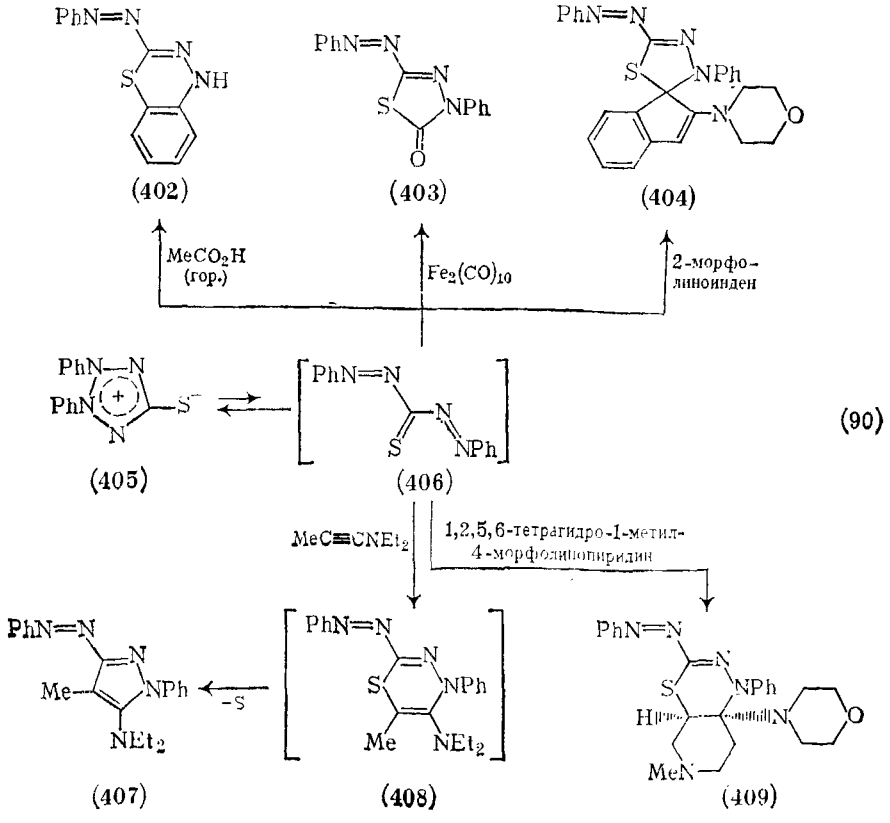
Единственным известным представителем этой системы является дифенилзамещенное (**401**; R = R¹ = Ph), называемое обычно дегидродитизоном.

Дегидродитизон (**401**; R = R¹ = Ph) получают с высоким выходом в виде красных кристаллов при окислении дитизона (**399**; R = R¹ = Ph) диоксидом марганца (схема 89) [168]. Окисление диоксидом селена в концентрированной хлороводородной кислоте или иодом в водной среде приводит к дисульфиду (**400**), который при стоянии при комнатной температуре претерпевает диспропорционирование с образованием дитизона (**399**; R = R¹ = Ph) и дегидродитизона (**401**; R = R¹ = Ph) [169]. Строение мезоионного соединения (**401**; R = R¹ = Ph) подтверждено рентгеноструктурным анализом [170]. Действие алкилгалогенидов приводит к *S*-алкилированию с образованием солей тетразолия [171]. При термолизе (песчаная баня, 150 °C) происходит перегруппировка (н. в.) в изомер типа А, мезоионный 1,2,3,4-тетразолийтиолат-5 (**349**; R = R¹ = Ph) (см. разд. 20.4.15.3) [167].



(89)

Многие реакции дегидродитизона можно объяснить, если допустить, что первоначально происходит раскрытие цикла с образованием валентного таутомера (**406**) (схема 90). В горячей уксусной кислоте образуется изомер (**402**) (с. в.), имеющий красновато-бронзовую окраску; это превращение, вероятно, включает электроциклическое замыкание кольца и перенос водорода [171, 172]. При действии электроноизбыточных олефинов получаются продукты (с. в.), которые можно рассматривать как аддукты, образующиеся из соединения (**406**) по реакции Дильса — Альдера [173]. Например, 1,2,5,6-тетрагидро-1-метил-4-морфолинопиридин дает красный кристаллический 1,3,4-тиадиазин (**409**), строение которого установлено с помощью рентгеноструктурного анализа [173]. С электроноизбыточными ацетиленами, например с 1-диэтиламинопропином, образуются производные пиразола (с. в.), например (**407**), образование которого лучше всего представить через элиминирование серы от первоначально возникающего антиароматического аддукта (**408**) [173]. Необычным видоизменением реакции дегидродитизона (**405**) с енаминами является его взаимодействие с производными индена. В этом случае продукты (н. в. — с. в.), имеют спирановую структуру, например соединение (**404**), образующееся из 2-морфолиноиндена [173]. Продуктом реакции дегидродитизона (**405**) с пентакарбонилом железа является 1,3,4-тиадиазолон-2 (**403**) (с. в.), возникающий, вероятно, в результате внедрения оксида углерода в молекулу валентного таутомера (**406**) [174].



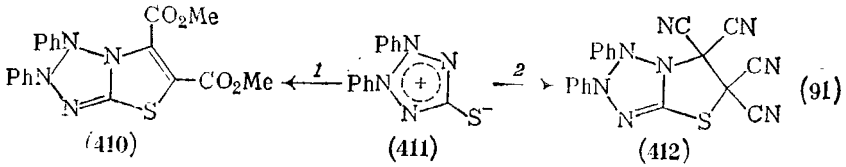
(90)

Таблица 20.4.1. Получение пятичленных гетероароматических систем (415) через мезоионные гетероциклы типа А (414) (схема 92)[а]

Синтезируемые гетероароматические системы	Предшественник [(413) или (414)] соединение	X	Y	Z	R	Циклодегидратирующий агент[б]	Продукт реакции (415)[в] R^1	R^2	Выход, %	Литература
Пирролы	(413)	O	PhC	MeN	Ph	Ac_2O	CO_2Me	CO_2Me	93	[175а]
	(413)	O	PhC	MeN	Ph	Ac_2O	CO_2Me	Ph	87	[175а]
	(414)	O	PhC	MeN	Ph	—	H	H	96	[175а]
	(413)	O	HC	PhN	H	Ac_2O	CO_2Me	CO_2Me	91	[175а]
	(413)	O	MeC	PhN	Me	Ac_2O	CO_2Me	CO_2Me	80	[175а]
	(413)	O	PhC	MeN	H	Ac_2O	PhCO	PhCO	65	[175б]
Фураны	(413)	S	Пиперидино-C	O	Ph	Ac_2O	CO_2Me	CO_2Me	37	[175в]
	(413)	S	Пиперидино-C	O	Ph	ДЦКДИ	CO_2Me	CO_2Me	67	[175в]
	(413)	S	Пирролидино-C	O	Ph	ДЦКДИ	H	CO_2Me	55	[175в]
	(413)	S	Пирролидино-C	O	Ph	Ac_2O	CO_2Me	CO_2Me	60	[175в]
	(413)	S	Морфолино-C	O	Ph	Ac_2O	CO_2Me	CO_2Me	49	[175в]
	(413)	S	MeSC	O	Ph	ДЦКДИ	CO_2Me	CO_2Me	80	[175в]
Тиофены	(414)	S	PhC	S	Ph	—	Ph	H	91	[175г]
	(414)	S	PhC	S	Ph	—	PhCO	Ph	78	[175г]
	(414)	S	PhC	S	Ph	—	Ph	CO_2Me	82	[175г]
	(414)	S	PhC	S	Me	—	CO_2Me	CO_2Me	67	[175г]
	(414)	S	PhC	S	Ph	—	CO_2Me	CO_2Me	99	[175г]
	(414)	S	PhC	S	H	—	CO_2Me	CO_2Me	40	[175д]
	(414)	S	*n*-$MeOC_6H_4C$	S	H	—	CO_2Me	CO_2Me	47	[175д]
	(414)	PhN	PhC	S	Ph	—	PhCO	PhCO	42	[175б, е]
	(414)	PhN	PhC	S	Ph	—	CO_2Me	CO_2Me	90	[175е]
	(414)	PhN	PhC	S	Ph	—	CF_3	CF_3	90	[175е]
	(414)	PhN	PhC	S	Ph	—	CN	CN	95	[175е]
Пиразолы	(414)	O	N	PhN	H	—	H	H	75	[175ж]
	(414)	O	N	PhN	H	—	H	CH_2OH	66	[175ж]
	(414)	O	N	PhN	H	—	H	Ph	79	[175ж]
	(414)	O	N	$PhCH_2N$	H	—	H	Ph	74	[175ж]
	(414)	O	N	PhN	Ph	—	Ph	Ph	98	[175ж]
	(414)	O	N	PhN	Me	—	Ph	Ph	96	[175ж]
	(414)	O	N	3-Пиридил-N	H	—	H	Ph	92	[175ж]
	(414)	O	N	PhN	H	—	H	CO_2Me	70	[175ж]
							CO_2Me	H	22	[175ж]
	(414)	O	N	PhN	H	—	CO_2Me	CO_2Me	92	[175ж]
	(414)	O	N	$PhCH_2N$	H	—	CO_2Me	CO_2Me	93	[175ж]
	(414)	O	N	PhN	Me	—	CO_2Me	CO_2Me	100	[175ж]
	(414)	O	N	PhN	H	—	MeCO	Ph	99	[175ж]
	(413)	O	N	PhN	H	Ac_2O	PhCO	PhCO	63	[175з]
	(414)	O	N	PhN	H	—	PhCO	PhCO	85	[175з]
	(414)	O	N	NH_2N	H	—	H	Ph	60	[175и]
Изотиазолы	(414)	O	N	S	Ph	—	CO_2Me	CO_2Me	56	[175к]
	(414)	O	N	S	*n*-MeC_6H_4	—	CO_2Me	CO_2Me	63	[175к]
	(414)	O	N	S	*n*-BrC_6H_4	—	CO_2Me	CO_2Me	57	[175к]
	(414)	O	N	S	Ph	—	Ph	H	43	[175к]
							H	Ph	1	[175к]
	(414)	O	N	S	Ph	—	PhCO	PhCO	18	[175л]

[а] Мезоионный предшественник (414) может быть выделен или генерирован *in situ* из кислоты (413). [б] Приводится только для случаев генерирования мезоионного интермедиата *in situ* в присутствии соответствующего ацетиленового соединения; ДЦКДИ — дициклогексилкарбодиимид. [в] Y, Z и R см. в соответствующих графах для предшественника.

С участием электронодефицитных алкинов и алкенов происходят другого типа реакции циклоприсоединения к дегидродитизоновому скелету. Диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты дает аддукт (**410**) (схема 91), возникающий, вероятно, в результате присоединения к мезоионной структуре (**411**), а не к ее валентному таутомеру [173, 175]. Тетрацианэтилен дает соединение (**412**) [175], с тетрафенилциклопентадиеноном образуется аналогичный аддукт [173]. Различия в поведении дегидродитизона при реакции с электронодефицитными и электроноизбыточными диполярофилами хорошо объясняются на основе теории граничных орбиталей [173].

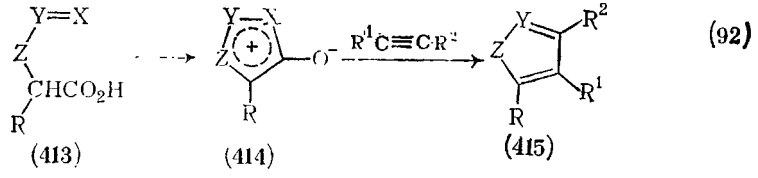


(**410**) (**411**) (**412**) (91)

1-$MeO_2CC{\equiv}CCO_2Me$; *2*-$(NC)_2C{=}C(CN)_2$

20.4.22. СИНТЕЗ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ МЕЗОИОННЫХ СИСТЕМ ТИПА А

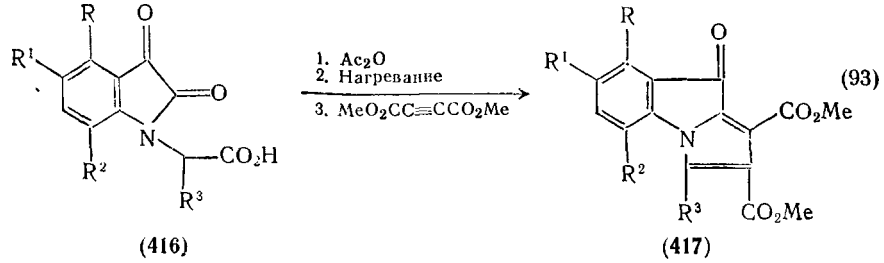
1,3-Диполярное циклоприсоединение алкинов к мезоионным соединениям, приводящее к пятичленным гетероциклам через бициклические аддукты (см. схему 3, разд. 20.4.2.2), нашло применение в синтезе. Метод особенно удобен, если выделяющимся в ходе превращения гетерокумуленом является диоксид углерода, как это имеет место для соединений (**414**; X = O), однако успешно проходят реакции и в других случаях. Этим путем (схема 92; табл. 20.4.1) с высокими выходами получены многие новые производные пиррола, фурана, тиофена, пиразола и изотиазола [(**415**)]. Привлекательной особенностью этого метода является также то, что нет необходимости выделять мезоионный субстрат (**414**), а можно его генерировать *in situ* из ациклического предшественника (**413**) в присутствии алкина.



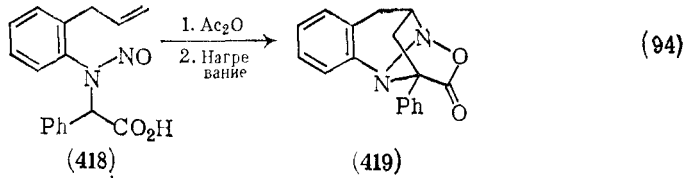
(**413**) (**414**) (**415**) (92)

При получении пиразолов или изотиазолов с использованием несимметричных ацетиленов образуются изомерные продукты. На практике, хотя реакция редко бывает региоспецифичной, обычно преобладает один из изомеров. Примерами значения мезоионных

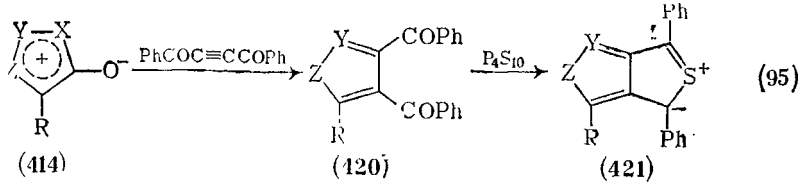
синтонов для построения достаточно сложных гетеросистем являются получение трициклического пиррола (**417**) из мюнхнона (**416**) (схема 93) [176] и внутримолекулярного аддукта (**419**) из сиднона (**418**) (схема 94) [177]. Дибензоилзамещенные гетеросистемы (**420**) особенно удобны для получения бициклических мезомерных бетаинов (**421**) (схема 95) [12].



(**416**) (**417**) (93)



(**418**) (**419**) (94)



(**414**) (**420**) (**421**) (95)

20.4.23. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МЕЗОИОННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Для разнообразных мезоионных соединений типа А описан широкий спектр биологической активности. Этот аспект химии мезоионных соединений был предметом обзора [5]; основные данные о биологической активности суммированы также в монографии [9]. Значительное внимание было уделено сиднонам (**153**) (см. разд. 20.4.10.1) и сиднониминам (**170**) (см. разд. 20.4.10.2). Особенно интересны их свойства как антибактериальных, противовоспалительных, противомалярийных агентов, анальгетиков и инсектицидов. Два производных сиднонимина, сиднофен и сиднокарб [9] прошли клинические испытания как антидепрессанты.

Описана также активность 1,3-диазолийолатов-4 (**98**) как антгельминтиков, 1,2,3-триазолийолатов-4 (**224**) как гербицидов, 1,2,4-триазолийолатов-3 (**253**) как анальгетиков и противовоспалительных агентов, 1,3,4-тиадиазолийаминидов-2 (**304**) как седативных,

1,3,4-тиадиазолийтиолатов-2 (**312**) как антибактериальных, 1,2,3,4-оксатриазолийолатов-5 (**329**) и 1,2,3,4-оксатриазолийаминидов-5 (**334**) как гипотензивных агентов.

Сведения о биологической активности мезоионных соединений типа Б отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА

1а. *W. Baker, W. D. Ollis, and V. D. Poole*, J. Chem. Soc., 1949, 307; 1950, 1542.
1б. *A. Schönberg*, ibid., 1938, 824.
2. *W. Baker and W. D. Ollis*, Quart. Rev., 1957, **11**, 15.
3. *Y. Noël*, Bull. Soc. chim. France, 1964, 173.
4. *F. H. C. Stewart*, Chem. Rev., 1964, **64**, 129.
5. *L. B. Kier and E. B. Roche*, J. Pharm. Sci., 1967, **56**, 149.
6. *N. Sucia*, Stud. Cercet Chim., 1968, **16**, 117.
7. *R. Huisgen*, Chem Soc. Spec. Publ., 1967, No. 21, p. 51.
8. *M. Ohta and H. Kato*, in 'Nonbenzenoid Aromatics' ed. J. P. Snyder, Academic Press, New York, 1969, pp. 117—248.
9. *W. D. Ollis and C. A. Ramsden*, Adv. Heterocyclic Chem., 1976, **19**, 1.
10. *N. Dennis, A. R. Katritzky, and Y. Takeuchi*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, **15**, 1.
11. *C. A. Ramsden*, J. C. S. Chem. Comm., 1977, 109.
12. *C. A. Ramsden*, Tetrahedron, 1977, **33**, 3203.
13. *R. Huisgen*, Rev. Real Acad. Cienc. Exactas, Fis. Natur. Madrid, 1971, 65, 293.
14. *K. T. Potts, J. Baum, E. Houghton, D. N. Roy, and U. P. Singh*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 3619.
15. *M. Hamaguchi and T. Ibata*, Tetrahedron Letters, 1974, 4475.
16. *T. Ibata, M. Hamaguchi, and H. Kiyohara*, Chem. Letters, 1975, 21.
17. *A. Chinone, S. Sato, T. Mase, and M. Ohta*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1969, **42**, 2310.
18. *G. V. Boyd*, in 'Aromaticity, Pseudo-aromaticity, Anti-aromaticity', ed. E. D. Bergmann and B. Pullman, Israel Acad. Sci. Humanities, Jerusalem, 1971, p. 166.
19. *R. Knorr and R. Huisgen*, Chem. Ber., 1970, **103**, 2598.
20. *A. Lawson and D. H. Miles*, J. Chem. Soc., 1959, 2865, 1960, 1945.
21. *G. V. Boyd and P. H. Wright*, J. C. S. Perkin I, 1972, 909, 914.
22. *K. T. Potts and D. McKeough*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 2749.
23. *R. Huisgen, H. Gotthardt, and H. O. Bayer*, Chem. Ber., 1970, **103**, 2368.
24. *R. Huisgen, E. Funke, F. C. Schaefer, and R. Knorr*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1967, **6**, 367.
25. *D. Clerin, B. Meyer, J. P. Fleury, and H. Fritz*, Tetrahedron, 1976, **32**, 1055.
26. *S. Sato, T. Mase, and M. Ohta*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1968, **41**, 2218.
27. *W. E. McEwen, I. C. Mineo, Y. H. Shen, and G. Y. Han*, Tetrahedron Letters, 1968, 5157.
28. *H. Gotthardt, M. C. Weisshuhn, and K. Dörhöfer*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, **14**, 422.
29. *K. T. Potts, J. Kane, E. Carnahan, and U. P. Singh*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 417.
30. *R. Grashey, E. Jänchen, and J. Litzke*, Chem. Z., 1973, **97**, 657.
31. *A. Lawson and D. H. Miles*, J. Chem. Soc., 1959, 2865.
32. *T. Shiba and H. Kato*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, **43**, 3941.
33. *G. Singh and P. S. Pande*, Tetrahedron Letters, 1974, 2169.
34. *K. T. Potts and S. Husain*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 3368.
35. *A. Chinone, S. Sato, and M. Ohta*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1971, **44**, 826.
36. *R. Huisgen, E. Funke, F. C. Schaefer, H. Gotthardt, and E. Brunn*, Tetrahedron Letters, 1967, 1809.

37. *K. T. Potts and D. N. Roy*, Chem. Comm., 1968, 1062.
38. *K. T. Potts, E. Houghton, and U. P. Singh*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 3627.
39. *S. Abrahamsson, A. Westerdahl, G. Isaksson, and J. Sandström*, Acta Chem. Scand., 1967, **21**, 442.
40. *S. Nakazawa, T. Kiyosawa, K. Hirakawa, and H. Kato*, J. C. S. Chem. Comm., 1974, 621.
41. *K. T. Potts, J. Baum, and E. Houghton*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 3631.
42. *M. Ohta, K. Yoshida, and S. Sato*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1966, **39**, 1269.
43. *H. Kato and M. Ohta*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1966, **39**, 1253.
44. *K. T. Potts, S. Husain, and S. Husain*, Chem. Comm., 1970, 1360.
45. *S. Sato and M. Ohta*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1968, **41**, 2801.
46. *A. Chinone, Y. Huseya, and M. Ohta*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, **43**, 2650.
47. *A. Lawson and C. E. Searle*, J. Chem. Soc., 1957, 1556.
48. *M. Ohta and C. Shin*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1965, **38**, 704.
49. *E. Funke, R. Huisgen, and F. C. Schaefer*, Chem. Ber., 1971, **104**, 1550.
50. *T. Shiba and H. Kato*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1971, **44**, 1864.
51. *T. Shiba and H. Kato*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, **46**, 964.
52. *G. C. Barrett, A. R. Khokhar, and J. R. Chapman*, Chem. Comm., 1969, 818.
53. *J. E. Baldwin, M. C. McDaniel, M. G. Newton, and I. C. Paul*, Tetrahedron Letters, 1966, 4239.
54. *M. P. Cava and L. E. Saris*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 617.
55. *H. Gotthardt and B. Christl*, Tetrahedron Letters, 1968, 4743; *H. Gotthardt, M. C. Weisshuhn and B. Christl.*, Chem. Ber., 1976, **109**, 740.
56. *K. T. Potts and U. P. Singh*, Chem. Comm., 1969, 569; *K. T. Potts, D. R. Choudhury, A. J. Elliot, and U. P. Singh*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 1724.
57. *H. Gotthardt and B. Christl*, Tetrahedron Letters, 1968, 4747, 4751.
58. *H. Kato, M. Kawamura, T. Shiba, and M. Ohta*, Chem. Comm., 1970, 959.
59. *M. Ohta and M. Sugiyama*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1963, **36**, 1437.
60. *H. Kato, T. Shiba, and Y. Miki*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 498.
61. *J. H. Bowie, R. A. Eade, and J. C. Earl*, Austral. J. Chem., 1968, **21**, 1665.
62. *H. Bärnighausen, F. Jellinek, J. Munnik, and A. Vos*, Acta Cryst., 1963, **16**, 471; *W. E. Thiessen and H. Hope*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 5977.
63. *H. U. Daeniker*, Helv. Chim. Acta, 1976, **50**, 2008.
64. *G. A. Olah, D. P. Kelly, and N. Sucia*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 3133.
65. *K. T. Potts, E. Houghton, and S. Husain*, Chem. Comm., 1970, 1025.
66. *C. H. Krauch, J. Kuhls, and H.-J. Piek*, Tetrahedron Letters, 1966, 4043.
67. *K. Nakahara and M. Ohta*, J. Chem. Soc. Japan, 1956, **77**, 1306.
68. *C. V. Creco, M. Pesce, and J. M. Franco*, J. Heterocyclic Chem., 1966, **3**, 391.
69. *H. Kato and M. Ohta*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1959, **32**, 282.
70. *M. Ohta and H. Kato*, J. Chem. Soc. Japan, 1957, **78**, 1653.
71. *K. T. Potts and U. P. Singh*, Chem. Comm., 1969, 66.
72. *P. Brookes and J. Walker*, J. Chem. Soc., 1957, 4409.
73. *H. U. Daeniker and J. Druey*, Helv. Chim. Acta, 1962, **45**, 2441, 2462.
74. *L. E. Kholodov and V. G. Yashunskii*, Proc. Acad. Sci. (U. S. S. R.), 1968, **179**, 248 [*Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский*, ДАН СССР, 1968, **179**, 366].
75. *H. U. Daeniker and J. Druey*, Helv. Chim. Acta, 1963, **46**, 805.
76. *H. U. Daeniker and J. Druey*, Helv. Chim. Acta, 1962, **45**, 2426.
77. *L. E. Kholodov and V. G. Yashunskii*, J. Gen. Chem. (U. S. S. R.), 1965, **35**, 1555 [*Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский*, ЖОХ, 1965, **35**, 1551].
78. *H. U. Daeniker*, Helv. Chim. Acta, 1964, **47**, 2421.
79. *A. Chinone and M. Ohta*, Chem. Letters, 1972, 969.
80. *V. G. Yashunskii and V. S. Fedorovich*, J. Gen. Chem. (U. S. S. R.), 1964, **34**, 3112 [*В. Г. Яшунский, В. С. Федорович*, ЖОХ, 1964, **34**, 3075].
81. *M. Hashimoto and M. Ohta*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1961, **34**, 668.
82. *A. R. McCarthy, W. D. Ollis, A. N. M. Barnes, L. E. Sutton, and S. Ainsworth*, J. Chem. Soc. (B), 1969, 1185.
83. *K. Hoegerle*, Helv. Chim. Acta, 1958, **41**, 548.
84. *A. R. McCarthy, W. D. Ollis, and C. A. Ramsden*, J. C. S. Perkin I, 1974, 627.
85. *W. D. Ollis and C. A. Ramsden*, J. C. S. Perkin I, 1974, 642.

86. *R. Grashey, R. Hamprecht, N. Keramaris, and M. Baumann*, Tetrahedron Letters, 1972, 2943.
87. *R. Grashey, N. Keramaris, and M. Baumann*, Tetrahedron Letters, 1970, 5087.
88. *A. Ya. Lazaris*, J. Org. Chem. (U. S. S. R.), 1967, **3**, 1856; 1968, **4**, 1786 [*А. Я. Лазарис*, ЖОрХ, 1967, 3, 1902; 1968, **4**, 1849].
89. *R. Grashey, M. Baumann, and R. Hamprecht*, Tetrahedron Letters, 1970 5083.
90. *H. Gotthardt*, Chem Ber., 1972, **105**, 188, 196.
91. *G. D Andreetti, G. Bocelli, L. Cavalca, and P. Sgarabotto*, Gazzetta, 1972, **102**, 23.
92. *A. Alemagna and T Bacchetti*, Chim. Ind. (Milan), 1972, **54**, 1105.
93. *A. Holm, N. Harrit, and N. H. Toubro*, Tetrahedron, 1976, **32**, 2559.
94. *K. T. Potts and S. Husain*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 3451; 1972, **37**, 2049
95. *M. Begtrup and C. Pedersen*, Acta Chem. Scand., 1967, **21**, 633.
96. *M. Begtrup*, Acta Chem. Scand., 1971, **25**, 249.
97. *M. Begtrup*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 334.
98. *M. Begtrup*, Tetrahedron Letters, 1971, 1577.
99. *M. Begtrup*, Acta Chem. Scand., 1972, **26**, 1243.
100. *M. Begtrup*, Acta Chem. Scand., 1971, **25**, 3500.
101. *K. T. Potts, S. K. Roy, and D. P. Jones*, J Heterocyclic Chem., 1965, **2**, 105.
102. *G. Palazzo and L. Baiocchi*, Ann. Chim. (Rome), 1965, **55**, 935.
103. *K. T. Potts, S. K. Roy, S. W. Schneller, and R. M. Huseby*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 2559.
104. *H. Kato, S. Sato, and M. Ohta*, Tetrahedron Letters, 1967, 4261.
105. *S. Kubota and M. Uda*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1976, **24**, 1336.
106. *G. Doleschall*, Tetrahedron, 1976, **32**, 2549.
107 *W. D. Ollis and C. A. Ramsden*, J. C. S. Perkin I, 1974, 645.
108. *K. T. Potts, E. Houghton, and S. Husain*, Chem. Comm., 1970, 1025.
109. *M. Busch*, Ber., 1905, **38**, 856; *M. Busch and G. Mehrtens*, ibid., 1905, **38**. 4049.
110. *M. Busch, H. Brandt, and G. Blume*, J prakt. Chem., 1906, **74**, 533.
111. *W. D. Ollis and C. A. Ramsden*, J. C. S. Perkin I, 1974, 638.
112. *E. Cawkill, W. D. Ollis, C. A. Ramsden, and G. P. Rowson*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 439.
113. *A. I. Vogel*, 'A Textbook of Quantitative Inorganic Analysis', Longmans, London, 3rd edn., 1962, p. 131.
114. *K. T. Potts, S. K. Roy, and D. P. Jones*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 2245.
115. *W. D. Ollis and C. A. Ramsden*, J. C. S. Perkin I, 1974, 633.
116. *W. D. Ollis and G. P. Rowson*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 440.
117. *R. Grashey and M. Baumann*, Tetrahedron Letters, 1972, 2947; Angew. Chem. Internat. Edn., 1969, **8**, 133.
118. *A. Y. Lazaris and A. N. Egorochkin*, Izvest. Akad. Nauk S. S. S. R., Ser. khim., 1976, 1191 (Chem Abs., 1976, **85**, 108 584n) [*А. Я. Лазарис, А. Н. Егорочкин*, Изв. АН СССР. Сер. хим., 1976, 1191].
119. *G. F. Duffin and J. D. Kendall*, J. Chem. Soc., 1956, 3189.
120. *J. Goerdeler and W. Roth*, Chem. Ber., 1963, **96**, 534.
121. *R. Grashey, M. Baumann, and W.-D. Lubos*, Tetrahedron Letters, 1968, 5877.
122. *R. M. Moriarty and R. Mukherjee*, Tetrahedron Letters, 1969, 4627.
123. *R. Grashey, M. Baumann, and R. Hamprecht*, Tetrahedron Letters, 1972, 2939.
124. *P. Thieme, M. Patsch, and H. König*, Annalen, 1972, **764**, 94.
125 *W. Baker, W. D. Ollis, A. Phillips, and T. Strawford*, J. Chem. Soc., 1951. 289.
126. *M. Ohta, H. Kato, and T. Kaneko*, Bull Chem. Soc. Japan, 1967, **40**, 579.
127 *R. Grashey, M. Baumann, and W.-D. Lubos*, Tetrahedron Letters, 1968, 5881.
128. *C. W. Atkin, A. N. M. Barnes P. G. Edgerley, and L. E. Sutton*, J. Chem Soc. (B), 1969, 1194.
129. *P. B. Talukdar and S. K.. Sengupta*, J. Indian Chem. Soc., 1970, **47**, 49; *A. M. Kiwan and H. M H Irving*, J. Chem. Soc. (B), 1971, 898; *A. M. Kiwan and H. M. Marafie*, J. Heterocyclic Chem., 1976, **13**, 1273.

130. *M. Patsch and P. Thieme*, Angew. Chem Internat. Edn., 1971, **10**, 569.
131. *R. Grashey, C. Knorn and M. Weidner*, Chem. Z., 1973, **97**, 565.
132. *A. Y. Lazaris, S. M. Shmuilovich, and A. N. Egorochkin*, Khim. geterotsikl. Soedinenii, 1976. **713** [*А. Я. Лазарис, С. М. Шмуйлович, А. Н. Егорочкин*, ХГС, 1976, 713].
133. *W. L. Mosby and M. L. Vega*, Chem. Comm., 1971, 837
134. *R. M. Moriarty, J. M Kliegman, and R. B. Desai*, Chem. Comm., 1967, 1255.
135. *R. M. Moriarty, R. Mukherjee, J. L. Flippen, and J. Karle*, Chem. Comm., 1971, 1436
136. *J. L. Flippen*, Acta Cryst., 1972, **B28**, 2749.
137. *J. H. Boyer and F. C. Canter*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 1280.
138. *T. L. Thomas, M. Fedorchuk, B. V. Shetty, and F. E. Anderson*, J. Medicin. Chem., 1970, **13**, 196.
139. *J. H. Boyer and J. A. Hernandez*, J. Amer. Chem. Soc., 1956, **78**, 5124.
140. *M. Hashimoto and M. Ohta*, Bull. Chem Soc. Japan, 1962, **35**, 766.
141. *W. V. Farrar*, J. Chem. Soc., 1964, 906.
142. *S. Hünig and O. Boes*, Annalen, 1953, **579**, 28.
143. *E. A. Isukul, R. Ranson and J. G. Tillett*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3040.
144. *H. Kato, T. Shiba, H. Yoshida, and S. Fujimori*, Chem. Comm., 1970, 1591.
145. *R. Huisgen, H. Gotthardt, and R. Grashey*, Chem. Ber., 1968, **101**, 536.
146. *M Busch and W. Schmidt*, Ber., 1929, **62**, 1449
147. *C. Christopherson and S. Treppendahl*, Acta Chem. Scand., 1971, **25**, 625.
148 *K. Masuda, T. Kamiya, and K. Kashiwa*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1971, **19**, 559.
149. *W. G. Finnegan and R. A. Henry*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 567.
150. *R. N. Hanley, W. D. Ollis, and C. A. Ramsden*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 306.
151. *H. J. Backer*, Rec. Trav. chim., 1951, **70**, 733.
152. *Z. Tamura, Y. Iitaka, H. Tanabe, and S. Uchiyama*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1970, **18**, 2359.
153. *J. H. Bryden, R. A. Henry, W. G. Finnegan, R. H. Boschan, W. S. McEwan and R. W. Van Dolha*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 4863.
154 *R. A. Henry, W. G. Finnegan, and E. Lieber*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 2894.
155. *V. P. Shchipanov, Y. N. Sheinker, and I. Y. Postovskii*, J. Org. Chem. (U. S. S. R.), 1966, **2**, 342; *V. P. Shchipanov*, ibid., 1966, 2, 347, 1471 [*В. П. Щипанов, Ю. Н. Шейнкер, И. Я. Постовский*, ЖОрХ, 1966, **2**, 350; *В. П. Щипанов*, там же, 1966, 2, 1489].
156. *R. N. Hanley, W. D. Ollis, and C. A. Ramsden*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 307.
157. *G. V. Boyd and T. Norris*, J. C. S. Perkin I, 1974, 1028.
158 *M. J. Nye and W.-P. Tang*, Tetrahedron, 1972, **28**, 455.
159. *M. J. Nye, M. J. O'Hare, and W.-P. Tang*, J C. S. Chem. Comm., 1973, 402.
160. *A. Chinone, K. Inouye, and M. Ohta*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1972, **45**, 213.
161 *D. Barillier, P. Rioult, and J. Vialle*, Bull. Soc chim. France, 1976, 444.
162. *A. Schönberg and E. Frese*, Chem. Ber., 1970, **103**, 3885.
163. *R. G. Dubenko and P. S. Pel'kis*, J. Gen. Chem. (U. S. S. R.), 1959, 29, 200; *M. O. Lozinskii and P. S. Pel'kis*, ibid., 1963, **33**, 106 [*Р. Г. Дубенко, П. С. Пелькис*, ЖОХ, 1959, **29**, 197; *М. О. Лозинский, П. С. Пелькис*, там же, 1963, **33**, 113].
164. *P. Cazeneuve*, Bull. Soc. chim. France, 1901, **25**, 315.
165. *P. B. Talukdar, S. K. Sengupta, A. K. Datta, and A. Chakravorty*, Indian J. Chem., 1973, **11**, 611.
166. *E. Bamberger, R. Padova, and E. Ormerod*, Annalen, 1926, **446**, 260.
167. *P. N. Preston, K. K. Tiwari, K. Turnbull, and T. J. King*, J. C. S. Chem. Comm., 1976. 343
168. *E. Fischer and E. Besthorn*, Annalen, 1882, **212**, 316.
169. *R. S. Ramakrishna and H. M. N. H Irving*, Chem. Comm., 1969, 1356.
170. *Y. Kushi and O. Fernando*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 1965.
171. *J W. Ogilvie and A. H. Corwin*, J Amer. Chem. Soc., 1961, **83**, 5023.

172. *W. S. McDonald, H. M. N. H. Irving, G. Raper, and D. C. Rupainwar*, Chem. Comm., 1969, 392.
173. *G. V. Boyd, T. Norris, and P. F. Lindley*, J. C. S. Perkin I, 1976, 1673.
174. *P. N. Preston, N. J. Robinson, K. Turnbull, and T. J. King*, J. C. S. Chem. Comm., 1974, 998
175. *P. Rajagopalan and P. Penev*, Chem. Comm., 1971, 490.
175а. *R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer, and F. C. Schaefer*, Chem. Ber., 1970, **103**, 2611.
175б. *K. T. Potts and D. McKeough*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 4268.
175в. *H. Gotthardt, M. C. Weisshuhn, and K. Dorhofer*, Angew. Chem. Internal. Edn., 1975, **14**, 422.
175г. *H. Gotthardt and F. Christl*, Tetrahedron Letters, 1968, 4747.
175д. *K. T. Potts and U. P. Singh*. Chem. Comm., 1969, 569.
175е. *K. T. Potts, E. Houghton, and U. P. Singh*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 3627.
175ж. *R. Huisgen, H. Gotthardt, and R. Grashey*, Chem. Ber., 1968, **101**, 536.
175з. *K. T. Potts and D. McKeough*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 4276.
175и. *S. Kishimoto, S. Noguchi, and K. Masuda*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1976, **24**, 3001.
175к. *H. Gotthardt*, Chem. Ber., 1972, **105**, 196.
175л. *H. Gotthardt and F. Reiter*, Tetrahedron Letters, 1976. 2163.
176. *W. K. Anderson and P. F. Corey*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 559.
177. *H. Meier, H. Heimgartner, and H. Schmid*, Helv. Chim. Acta, 1977, **60**, 1087.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Агарин 502
Адамантан(ы) 264, 734
Адамсит см. Фенарсазин, **5,10**-дигидро-10-хлор-
8-Азапурин(ы) **541**
1,4-Азарсенан 656
Азарсенин 654
Азафосфорин(ы) 654—657, 665
Азафосфоринан(ы) 655
1,4-Азафосфоринан(ы) 655 сл.
Азиридин 139, 377, 704
1-Азирин, 3-метил-2-фенил- 171
Азиридинилимин 138
Азоксимы 518
1,2,3-Азолы 746
Азонин 226
Азулен 30, 246
Акридоны 492
Актиномицин C_2 **591** сл.
Актиномицины **591**
Актиноцин 591
Актрактилон 149
Алюминий, гетероциклы 431—434
Амидины, *N*-амино- 747, 749, 751
Аминазин 634
Ангелика-лактон 159
Ангеликон 69
Ангелицин 71 сл., 178 сл., 184
  синтез 183
[10] Аннулен, диатропные аналоги 166
[17] Аннуленоны, паратропные 167
Антимонин 406
Антоцианидины 35 сл.
Антоцианин(ы) 15, 33—36
  синтез 35 сл.
  структура 35, 104
Антоцианы 33
Антраниловые кислоты 578 сл.
Антрацен(ы) 552
Апосафранин 597
Арсабензолы 402 сл.
Арсенин(ы) 402, 406—408
  изомеры 407
  производные 407 сл.
Арсенин(ы)
  реакции 408
  синтез 406—408
  спектры 406, 408
  физические свойства 406 сл.
Арсин(ы) 403
  алкилдихлор- 663
  арилдихлор- 663
  дигалоген- 406
  1,1-дигидрокси-2-фенил- 405
  диметил(2-фенилэтил)- 403
  дихлор- 403, 411
  2-(3-иодпропил)фенилдиметил- 409
  метилдихлор- 410
  метил(3-фенилпропил)хлор- 409
  фенил- 399, 410
  фенилбис(2-фенилбензил)- 411
  фенилдихлор- 403 сл., 660
  фенил(2-фенилбензил)хлор- 411
  4-хлорбутилдициклогексил- 403
Арсиидолин(ы) 403—405
Арсиндолиний, иодид 404
Арсиндолиноксид 404
Арсинолин(ы) 409 сл.
9-Арсантрацен 410
Арсабензол 402, 406
Арсафлуорен 405
Арсациклопропан 407
Арсол(ы) 399, 400—402, **406**
Арсолан 403
Арсолидин 403
Арсоний, иодид 405
Арсоновые кислоты 660 сл.
Архангелицин 186
Атамантин 186
Афлатоксины 187 сл.
Аценафто[1,2-*c*]-1,2,5-тиадиазол 550
Аценафто[1,2-*c*]фуразан 528
Аэругиновая кислота 482

Барта реакция 660
Бейкера — Венкатарамана перегруппировка 100
«Бейрутская реакция» 533

Бекмана перегруппировка 702
Бенари реакция 281
Бензалюминол 431
Бенз[*a*]антрацен 225
Бензизоксазол(ы) 482—518, 521
  восстановление 485
  использование в качестве синтонов 493
  кватернизация 484
  N-оксиды 501
  окисление 485
  реакции нуклеофильного замещения 484, 504
  — электрофильного замещения 483 сл.
  синтез 498—501
1,2-Бензизоксазол(ы) 482—518, 521
  использование в качестве синтонов 495
  производные
  — 3-амино- 487
  — 3-ацил- 488, 491
  — 3-гидрокси- 487
  — 5-нитро- 484
  реакции восстановления и окисления 485
  — перегруппировки 491
  — радикальные 485
  — раскрытия цикла 491
  — с участием заместителей 487—489
  — фотохимические 486
  — циклоприсоединения 489
  синтез 499 сл.
  физические и спектральные свойства 483
2,1-Бензизоксазол(ы) 482—502
  кватернизация 505
  производные
  — 3-арил- 495
  — 3-гидрокси- 487
  — 3-метил- 485
  реакции фотохимические 486
  — циклоприсоединения 489
  синтез 500
1,2-Бензизоксазолкарбоновые-3 кислоты 488
2,1-Бензизоксазолкарбоновые кислоты 501
1,2-Бензизотиазол(ы) 502—518
  производные
  — 3-амино- 508, 510, 517
  — 3-метил- 477
  — 3-хлор- 510
  получение 515
  реакции диазотирования 508
  — нуклеофильного замещения 504 сл
  физические и спектральные свойства 502 сл.
1,2-Бензизотиазол(ы)
  фотолиз 507
2,1-Бензизотиазол(ы) 502—518
  производные
  — 3-амино- 508, 516
  — 3-гидрокси- 507, 516
  реакции диазотирования 508
  — электрофильного замещения 503 сл.
  синтез 516
2,1-Бензизотиазол-3-диазоний 505
1,2-Бензизотиазолий, соли 510
(1,2-Бензизотиазолил-3)уксусная кислота 518
1,2-Бензизотиазолкарбоксамид 515
Бензимидазолы 492
Бензо[*b*]-1,4-дитиин 328
1,3,5-Бензоксадиазепин(ы) 701
1,4,5-Бензоксадиазепин(ы) 702
3,1,4-Бензоксадиазепин(ы) 701
3,1,5-Бензоксадиазепин(ы) 701
1,4,5-Бензоксадиазепинон(ы)-2 702
3,1,4-Бензоксадиазепинон(ы)-2 701
2*H*-1,2,4-Бензоксадиазин(ы) 603
2*H*-1,3,4-Бензоксадиазин(ы) 604
4*H*-1,2,4-Бензоксадиазин(ы) 603
4*H*-1,2,4-Бензоксадиазин(ы) 603
4*H*-1,3,4-Бензоксадиазин(ы) 604
3,1,2-Бензоксадиазинон(ы)-4 603
1,2,3-Бензоксадиазол(ы) 518
2,1,3-Бензоксадиазол(ы) 492, 519
  N-оксид 550
1,3-Бензоксазепин(ы) 694
1,4-Бензоксазепин(ы) 697
1,5-Бензоксазепин(ы) 698 сл.
2,3-Бензоксазепин(ы) 692
2,4-Бензоксазепин(ы) 695
3,1-Бензоксазепин(ы) 695
3,2-Бензоксазепин(ы) 692
4,1-Бензоксазепин(ы) 696
1,4-Бензоксазепинон(ы)-3 697
1,4-Бензоксазепинон(ы)-4 697
1,4-Бензоксазепинон(ы)-5 697
1,5-Бензоксазепинон(ы)-4 697 сл.
2,4-Бензоксазепинон(ы)-3 695
4,1-Бензоксазепинон(ы)-2 696
Бензоксазин(ы) 575—580
1,2(2,1 и 2,3)-Бензоксазин(ы) 575
3,1-Бензоксазин(ы) 492
1*H*-2,1-Бензоксазин(ы) 576
2*H*-1,3-Бензоксазин(ы) 577
2*H*-1,4-Бензоксазин(ы) 580
4*H*-1,3-Бензоксазин(ы) 577
4*H*-1,4-Бензоксазин(ы) 580
4*H*-3,1-Бензоксазин(ы) 578
4*H*-2,3-Бензоксазин(ы) 576
4*H*-3,1-Бензоксазин(ы) 578
1*H*-2,3-Бензоксазиндион(ы)-1,4 577
4*H*-1,3-Бензоксазиндион(ы)-2,4 577
1,4-Бензоксазиндион(ы)-2,3 580
3,1-Бензоксазиндион(ы)-2,4 579
1,4-Бензоксазино[3,1-*b*]бензоксазин 597
3,1-Бензоксазинон(ы)-4 623
1*H*-2,3-Бензоксазинон(ы)-1 576
2*H*-1,4-Бензоксазинон(ы)-2 580
4*H*-1,2-Бензоксазинон(ы)-4 575 сл.
4*H*-1,3-Бензоксазинон(ы)-2 577
4*H*-3,1-Бензоксазинон(ы)-4 578 сл., 623
Бензоксазол(ы) 442—459, 486, 533
  кватернизация 445 сл.
  производные
  — 2-амино- 450, 459
  — 2-арил- 458, 486
  — 2-ароил- 448
  — 2-бензил- 451
  — 2-галоген- 445
  — 2-метил- 451, 454
  — 6-нитро- 444
  — 2-тио- 459
  реакции восстановления и окисления 446 сл.
  — нуклеофильного замещения 445
  — раскрытия цикла 453—455
  — с участием заместителей 449 сл.
  синтез 458 сл.
Бензоксазолкарбоновая-4 кислота 593
Бензоксазолон(ы) 449, 593, 698
  N-алкилирование 449
Бензоксазоцин(ы) 709—711
1,5-Бензоксазоцин(ы) 710
1*H*-2,5-Бензоксазоцин(ы) 710
1,5-Бензоксазоцинон(ы)-6 709 сл.
2*H*-1,6-Бензоксазоцинон(ы)-5 709
1,2,3-Бензоксатиазиндиоксид(ы)-2,2 669
1,4,3-Бензоксатиазиндиоксид(ы)-4,4 669
1,2,3-Бензоксатиазиноксид(ы)-2 669
1,2-Бензоксатиндиоксид(ы)-2,2 560
1,4-Бензоксатиндиоксид(ы)-4,4 563
2,1-Бензоксатиндиоксиды(ы)-1,1 560
3,1-Бензоксатиндион(ы)-2,4 560 сл.
1,4-Бензоксатинон(ы)-2 563
2,1-Бензоксатиноксид(ы)-1 560
3,1-Бензоксатинон(ы)-4 560 сл.
2*H*-2,1-Бензоксатиолоксид-1 650
1-Бензоксепин(ы) 213—223
  валентная таутомерия 217 сл.
  изомеризация 220
  производные 215
  синтез 215 сл.
  фотолиз 221
3-Бензоксепин(ы)
  валентная таутомерия 218
  синтез 215
  сужение цикла 220
3-Бензоксепиндикарбоновая кислота 220
Бензо-2,1,3-оксадиазол(ы) 527—530
  N-оксид 530—535
6*H*-Бензо[*b*]-1,4-оксазоцинон(ы)-5 709
Бензо-1,4-оксатиин(ы) 562 сл.
Бензо-1,4-оксатииндиоксид(ы)-4,4 563
2*H*-1-Бензопиран 31, 41
4*H*-Бензопиран 31, 77
2*H*-1-Бензопиранол-1 31
Бензо-4*H*-пиранон-4 76
1-Бензопирилий, соли 15, 30
  синтез 32
  реакции 31 сл.
2-Бензопирилий, соли 15, 32
2,1,3-Бензоселенадиазол(ы) 550, 553
Бензоселенепан 367
Бензоселенепинон(ы)-5 367 сл.
Бензо[*b*,*f*]селенепинон-10 368
Бензо[*b*,*e*]селенепинон-11 368
Бензоселенепанол-5 367 сл.
Бензоселенепин 368
Бензо[*b*]селенненилбромид 352
Бензоселенилий, перхлорат 361
1*H*-Бензо[*c*]селенопиран 338
1*H*-2-Бензоселенопиран 338
2*H*-1-Бензоселенопиран(ы) 338, 361
2*H*-Бензо[*b*]селенопиран(ы) 338, 351, 361
4*H*-Бензо[*b*]селенопиран 338
4*H*-1-Бензоселенопиран 338
Бензоселенопирилий, перхлорат 361
Бензоселенофен 355
Бензо[*b*]селенофен(ы) 349—354
  производные
  — 2-ацетил- 351
  — 3-бром- 352
  — 2-бром-3-метил- 351—353
  — 3-бром-2-метил- 352
  — 1,1-дибром- 352
  — 2,3-дигидро- 338
  — 2,3-дигидро-2-метил- 354, 364
  — 2,3-дигидро-3-оксо- 350, 354
  — 2-метил- 350—352
  — 3-метил- 350—352
  — 2,3,6-трибром- 352
  свойства 351—354
  синтез 349—354
Бензо[*b*]селенофендикарбоновая-2,3 кислота 353
Бензо[*b*]селенофенкарбальдегид-2 351, 361
Бензо[*b*]селенофенкарбальдегид-3 351, 353
Бензо[*b*]селенофенкарбоновая-2 кислота 350, 352
Бензо[*b*]селенофенкарбоновая-3 кислота 352, 353
Бензо[*c*]селенофен 338

Бензо[*b*]теллурофен(ы) 373
Бензо[*b*]теллурофенкарбоновая-2 кислота 373
Бензотиадиазепин 616
Бензотиадиазин(ы) 329, 644—653, 669 сл.
4*H*-1,2,3-Бензотиадиазин 650
1,2,4-Бензотиазин(ы) 649 сл.
2*H*-1,2,4-Бензотиазин(ы) 648
4*H*-1,3,4-Бензотиадиазин(ы) 651
1*H*-2,1,4-Бензотиадиазин(ы) 651, 653
2*H*-1,2,3-Бензотиадиазиндиоксид(ы)-1,1 650 сл.
1,2,4-Бензотиазиндноксид(ы)-1,1 645—647
2*H*-1,2,4-Бензотиадиазиндиоксид(ы)-1,1 644, 648
1*H*-2,1,3-Бензотиадиазиндноксид(ы)-2,2 651 сл.
1,3,2,4-Бензотиадиазиндиоксид(ы)-1,1 669
1*H*-1,2,4-Бензотиадиазиноксид(ы)-1 648 сл.
2*H*-1,2,4-Бензотиадиазиноксид(ы)-1 648
1*H*-2,1,3-Бензотиадиазиноксид(ы)-2 652
1,3,2,4-Бензотиадиазинтриоксид-1,1,3 669
1*H*-1,2,4-Бензотиадиазинон-3 649
6*H*-2,1,4-Бензотиадиазинон-6 653
3,1,2-Бензотиадиазинон-4 653
1,2,3-Бензотиадиазол(ы) 535—541
синтез 540
термолиз 537
2,1,3-Бензотиадиазол(ы) 550—554
1,5-Бензотиазепин(ы) 702, 705, 706
2,4-Бензотиазепин(ы) 704
1,4-Бензотиазепинон(ы)-4 702, 704
1,5-Бензотиазепинон(ы)-2 705
1,5-Бензотиазепинон(ы)-4 702, 705
4,1-Бензотиазепинон(ы)-2 704
Бензотиазет 670
Бензотиазин(ы) 614—627
1,3-Бензотиазин(ы) 621
1,4-Бензотиазин(ы) 623, 625 сл.
2*H*-1,4-Бензотиазин(ы) 623, 625 сл.
4*H*-1,4-Бензотиазин(ы) 623, 626
3,1-Бензотиазин(ы) 622
4*H*-3,1-Бензотиазин(ы) 622
2*H*-1,2-Бензотиазиндноксид(ы)-1,1 614—616
1*H*-1,4-Бензотиазиндиоксид(ы)-1,1 624
1*H*-2,1-Бензотиазиндиоксид(ы)-2,2 614, 617
1*H*-2,3-Бензотиазиндиоксид(ы)-2,2 618
1,3-Бензотиазиндион(ы)-2,4 620, 623
4*H*-1,3-Бензотиазинкарбоновая-2 кислота 619
2*H*-1,4-Бензотиазинкарбоновая-2 кислота 625
4*H*-1,4-Бензотиазинкарбоновая-2 кислота 624
4*H*-1,3-Бензотиазиноксид-1 619
1,3-Бензотиазинон(ы)-4 620, 621
4*H*-1,3-Бензотиазинон(ы)-4 619 сл.
1,4-Бензотиазинон(ы)-3 626, 706
4*H*-1,4-Бензотиазинон(ы)-3 625
3,1-Бензотиазинон(ы)-4 623
3,1-Бензотиазинтион(ы)-2 622
3,1-Бензотиазинтион(ы)-4 622 сл.
4*H*-3,1-Бензотиазинтион(ы)-4 622
Бензотиазол(ы) 460—482
комплексы с металлами 481
методы получения 472—479
N-оксиды 480 сл.
применение 481
производные
— 2-амино- 467
— 2-арилокси- 466
— 2-ацил- 478
— 2-ациламино- 467
— 2-гидразино- 467
— 2-гидрокси- 465, 466
— 6-гидрокси- 479
— 2-меркапто- 466
— 2-метил- 468, 469, 477
— 2-метилсульфонил- 461
— 2-метил-2-фенил- 623
— 6-нитро- 460
— 2-(нитрометил)- 469
— 2-стирил- 706
— 2-феннл- 478
реакция раскрытия цикла 470 сл
Бензотназолидин(ы) 465
Бензотиазолий, соли 471
2-Бензотиазолилтиокарбонаты 466
Бензотиазолон(ы)-2 466
Бензотиазоцнн(ы) 711
2*H*,6*H*-1,6-Бензотиазоцинон(ы)-5 711
5,1-Бензотиазоцинон(ы)-2 711
Бензотиепин(ы) 330
Бензо[*b*]тиепин(ы) 329 сл.
Бензо[*d*]тиепин(ы) 330 сл.
Бензотиепиндиоксид(ы)-1,1 330 сл.
Бензотиетдиоксид(ы) 298
Бензо[*b*]тиетдиоксид(ы)-1,1 297, 299
Бензотиирен 293
Бензотиофен(ы) 246, 267, 330
Бензо[*b*]тиофен(ы) 230, 281, 330, 354, 373
диоксид 299
Бензо[*c*]тиофен(ы) 230, 729
Бензотиатриазин(ы) 669 сл.
1,2,3,4-Бензотиатриазиндиоксид(ы)-1,1 670
Бензофеноксазин 589 сл.
Бензофуразан(ы) 528
Бензофуран(ы) 72, 204, 527—530
Бензофуран(ы)
производные 197
— ацетил- 109, 182 сл.
— ацетилгидрокси- 183, 184
— ацил- 189
— 6-гидрокси- 192
— 6-гидрокси-2,3-дигидро- 182
— 2,3-дегидро- 266
Бензо[*b*]фуран(ы) 167—170
Бензо[*c*]фуран(ы) 170—172
Бензо[*c*]фуранхинон-4,7 135
Бензофурин 169
Бензофуроксан(ы) 530—535
изомеризация 532 сл.
синтез 533, 534
физические свойства 530—532
Бергаптен 181
Бергаптол 180
Бергептен 179
Бестхорна красный 714
Бентазон 652
Бетаины мезомерные, получение 773
Биарсолил 400
Билабон 149
5,5′-Би(дибензосилол) 417
2′-Би(4-оксо-4*H*,1,3-бензотиазинил) 620
Δ[2,2]-Бис(2*H*-1,4-бензотиазин) 626
2,2′-Бис(бензотиазол) 465
Бисселенненил 347
9,9′-Биселеноксантил 366
3,3′-Биселенолан 349
3,3′-Биселенофен 349
Бис(изоарсиндолинил), бромид 404
Бисмабензол 409
Бисмин 409
1,6:8,13-Бисоксидо[14]аннулен 224
N,*N*-Бис(*n*-толуолсульфонил)сульфурдиимид 669
Бисфуроксантоны 188
Бисфурокумарины 188
3,3′-Бителлуролан 372
3,3′-Бителлурофен 372
2,2′-Битиенил 258
5*H*-5′*H*-10,10′-Бифенарсазин 662
2,2′-Бифенилендис(диметиларсин) 405
10,10′-Бифеноларсин 663
3,10-Бифенотиазинил 631
5*H*,5′*H*-10,10′-Бифенофосфазиндиоксид-10,10′ 663
2,2′-Бифурил 165
3,3′-Бифурил 165
Бор, гетероциклы 431—434
Борантрацен 432
Бораны 268 сл., 432
9-Борафлуорены 432
Бром, гетероциклы 431—434
Бромоний 433 сл.
Бриллиантовый ализариновый голубой 632
Δβ,γ-Бутенолид 157
Буфатолин 59
Бэмфорда — Стивенса реакция 145

Варфарин 73
Веделолактон 199
Весселя — Мозера перегруппировка 102, 190
Виттига реакция 29, 151, 166, 226
Витамин B_1 482
Вилоксазин, гидрохлорид 575
Винвалан 575
Виснагин 183, 188, 190
синтез 192
Вюрца реакция 423

Габриеля синтез 455
Галламин синий 588
Галланил фиолетовый 588
Галлоцианин 588
Геаллоцианиновые краснители 588
Галохромин 329
Ганча синтез 472 сл.
Гевальда реакция 272, 284
«Гектора основания» 474
Генистеин 113
Гептальгин 575
Гербацетин 109
3-Гермабицикло[3.1.0]гексан 428
Гермаген 427
Герман, дибутилхлор(3-хлорпропил)- 425
Германий, гетероциклы 425—430
9-Германтрацены 430
5-Гермаспиро[4.4]нонан 426
6-Гермаспиро[5.5]ундекан 428
Гермациклобутаны 425
3-Гермацикло[3.1.0]гексан 427 сл.
Гермациклопентан(ы) 425
Гермациклопентанол-3 427
Гермациклопентен(ы)-3 427 сл.
Гетерокумулен 717
Гидрохлоротиазид 644 сл.
Гилмена реакция 251
Гинсберга реакция 283, 341
Глабралактон 69
Глиотоксин 223
Гомберга — Бахмана реакция 257, 548
Гомоптерокарпин 196, 198

Дазомет 640
Далбергин 69
Дельфинин 34
Дарзана реакции 143
Дейкина — Уэста реакция 515, 722
Дендролазин 147

Деррисовая кислота 204
Дерритол 204
1,5-Диазабицикло[4.3.0]нонен-5 214, 377, 397, 406, 409
1,5-Диазабицикло[5.4.0]ундецен-5 386, 398, 410
Диазабицикло[*b,e*]фосфорин 397
Диазины 495
1*H*-Диазирин(ы) 735
4-Диазоизоксазол(ы) 487
Диазоксид 645
1,2(и 1,3)-Диазолийаминид(ы)-4 727, 764 сл.
1,2-Диазолийолат(ы)-4 763
1,3-Диазолийолат(ы)-4 726, 773
1,3-Диазолийтиолат(ы)-4 727 сл.
Диазол(ы)
мезоионные типа А 726—728
мезоионные типа Б 763—765
Дибензарсол 405
10*H*-Дибенз[*b,e*]иодиний, хлорид 434
Дибензо[*c,e*]-1,2-азафосфорин(ы) 665
Дибензо[*a,h*]антрацен 225
Дибензо[*b,d*]арсенин 411
Дибензо[*b, c*]арсенин 410
Дибензодиазонин 699
Дибенз[*b,e*]-1,4-оксазепин 699, 700
Дибенз[*b,e*]-1,4-оксазепинон-11 699
Дибенз[*b,f*]-1,4-оксазепинон-11 700
Дибензо-1,4-оксазин(ы) 580—595
6*H*,12*H*-Дибензо[*b,f*]-1,4-оксазоцинон-11 712
Дибензоксазоцин(ы) 711 сл.
Дибензо-1,4-оксатиин 563
2,3:4,5-Дибензоксепин 222
2,3:6,7-Дибензоксепин 216
Дибензо[*c,e*]селенепин 368
Дибензоселенениллитий 357
Дибензо[*c,e*]-1,2-азафосфорин(ы) 665 367
Дибензо[*b,d*]селенопирилий, перхлорат 367
Дибензоселенофен(ы) 338, 357
производные 355 сл.
синтез 354—357
Дибензо[*b,d*]селенофен 366
Дибензоселенофенкарбоновая-4 кислота 357
Дибензоселенофеноксид-5 356 сл.
Дибензосилол 416 сл.
Дибензостибол 405
Дибензотеллурофен 374
Дибензо[*b,e*]-1,4-тиазепин(ы) 707
Дибензо[*b,f*]-1,4-тиазепин(ы) 708
Дибензо[*c,f*]-1,2-тиазепин(ы) 707 сл.
Дибензо-1,4-тиазин(ы) 627—635, 670
5*H*-Дибенз[*b,g*]-1,5-тиазонин(ы) 711 сл.
Дибензо[*b,f*]тиепин(ы) 331
Дибензотиофен 230, 267
Дибензофосфол 386
Дибензофосфолоксид-5 386
Дибензофосфорин(ы) 410
Дибензо[*b,d*]фосфорин(ы) 398, 399
Дибензо[*b,e*]фосфорин(ы) 397 сл.
Дибензофуран(ы) 167—170
Дигитоксигенин 159
Диклоксациллин 502
Дикмана реакция 183, 419
Дикумарол 73
Дилитазен 706
Дильса — Альдера реакция 452, 511, 567
2,6-Диокса-9,10-дитиадамантан 561
2,10-Диокса-6,9-дитиадамантан 561
1,3,2,4,5-Диоксадитиазинтетраоксид(ы)-2,2,4,4 666
1,3-Диокса-2,4-дитиантетраоксид(ы)-2,2,4,4 682
Диоксазин(ы) 598—604
1,3,5-Диоксазин(ы) 599
1,4,2-Диоксазин(ы) 598
1,4,2-Диоксазиндион-5,6 598
1,3,4-Диоксазол(ы) 678
1,3-Диокса-5-фосфациклогексан(ы) 658
1,3,2-Диоксафосфолан(ы) 690
Диоксолан 135
Диселенафульвены 536
1,2-Диселенепан 359
Диселенометилен, поли- 359
Дитиазет 691
Дитиазетиний, хлорид 691
Дитиазин(ы) 635—644
1,2,4-Дитиазин(ы) 643
1,3,2-Дитиазин(ы) 643
1,3,5-Дитиазин
дигидро- 640, 688
дигидро-4,6-диимино- 642
5,6-дигидро-2,4,6-диметил- 642
тетрагидро- 640
1,4,2-Дитиазиндиоксид-1,1 643 сл
1,4-Дитиандиоксид-4,4 562
Дитиет(ы) 300
1,3-Дитиетан(ы) 698
1,2-Дитиин(ы) 278, 326 сл.
1,3-Дитиин(ы) 326 сл., 329
1,4-Дитиин(ы) 278, 327 сл.
Дитиин(ы) 293, 326—329, 733
1,2-Дитиолий, катионы 304—307, 513 765
1,3-Дитиолий, катионы
синтез 306
химические свойства 309—311
1,3-Дитиолийаминид(ы)-4 733
1,2-Дитиолийолат(ы)-4 765 сл.
1,3-Дитиолийолат(ы)-4 733
(1,2-Дитиолилиден-3)кетон 313
(1,2-Дитиолилиден-3)тион 313
1,2-Дитиолон(ы)-3 301 сл.
1,3-Дитиолон(ы)-2 300
Дитиолонтион(ы)-3 301 сл.
1,2-Дитиолтион(ы)-3 610
1,3-Дитиолтион(ы)-2 307
Дитиол(ы)
мезоионные типа А 733
мезоионные типа Б 765 сл.
1,2-Дитиол(ы) 300—307, 733
1,3-Дитиол(ы) 307—312
Дифеназиноксазин 597
Дифендиоксазин 597
Дифурилртуть, производные 140
Дока — Фридмана реакция 386
Долитрон 611
Дульцин 760

цис-Жасмон 128

Зарин 518
«Зоксазоламин» 459

Изатовые ангидриды 579
Изатин(ы), производные 501
Изоарсиндолин(ы) 403—405
Изоарсинолин(ы) 409 сл.
Изобензофуран(ы) 170, 171, 299, 331
Изоиндолин 712
Изоксазол(ы) 360, 448, 482—502, 528
использование в качестве синтонов 492
металлирование 501
применение 501 сл.
природные 501 сл.
производные 189
— амино- 485, 487, 498
— ацетил-5-метил- 485
— 4-ацил- 498 сл.
— гидрокси- 485—487
— 4-диазо-3(5)-метил- 487
— 3,5-диарил- 499
— 3,5-диметил- 484, 496, 489, 493
— карбокси- 485, 497
— метил- 484, 496
— фенил- 484
— хлорметил- 493
радикалы 485
реакции 483—492
синтез 496—501
Изоксазолин 204
Изоксазолинон(ы)-5 487
Изоксазолкарбоновая-3 кислота 488
Изоксазолон(ы) 497
Изокумарин 41, 63
Изомальтол 159 сл.
Изоротенон 206 сл.
Изоселеназол(ы) 514
Изоселенохроманол-4 364
Изоселенохроманон-4 364
Изоселенохромен 364
Изоселенохромилий, перхлорат 364
Изосиднон(ы) 739 сл.
Изотиазол(ы) 306, 502—518, 743, 765
биологическая активность 517 сл.
использование в качестве синтонов 512
металлирование 517
N-оксиды 517 сл.
применение 517 сл.
производные 772
— 5-алкокси- 504
— амино- 508
— 5-ацетамидо- 503
— 5-бром- 503
— гидрокси- 504 сл., 507, 514 сл.
— 4,5-дибром- 504
— диметил- 509, 515
— иод- 506
— литий- 509, 517
— меркапто- 508
— метил- 503, 506, 509, 514 сл.
— метокси- 505
— 3-фенил- 503—507, 509
радикалы 506
реакции 505—511
синтезы 512—516
физические и спектральные свойства 502 сл.
Изотиазол-4-диазоний, производные 509
Изотиазолий, соли 505
Изотиазолилпенициллины 517
Изотиазолинон(ы)-3 507, 513, 518
Изотиазолкарбоновые-3 кислоты 503, 509, 515
4-Изотиазолинон(ы)-3 513
Изотиазолон(ы)-3 513
Изотиазолтион(ы)-5 306
Изофлавон(ы) 76, 103—113, 201, 208
синтез 108—112
строение 106—108
Изофлавоноиды 105, 196
Изофосфинолиний, гексафторфосфаты 394
Изофосфинолин(ы) 393
Изохинолин(ы), производные 90, 393, 697 сл., 729
Изохромилий 15, 30
Имидазолинон(ы) 525
Имидазол(ы) 453, 470, 521
Индазол(ы) 701, 748
Инданоксид-8,9 217
Инден 220
Индиго, производные 485
Индоксазен(ы) см. 1,2-Бензизоксазолы
Индолоксид-1 579

Индолы 492
производные 578, 622
синтез 277
Иод, гетероциклы 431—434
Иодираний, ион 433
9-Иодониа-10*H*-антрацен, хлорид 434
Иодониациклогексан 433
Иодониациклопентан 433
Иодоний, ион 433

Каллистефин 36
Караниин 188, 189, 192
Карботиальдин 640
Кварторен 165
Кверцетин 112
Кверцетрин 112
Квестиомицин А 593
Келлин 101, 188—190
Келлинон 102, 191 сл.
Кинуренин 593
Клемменсена реакция 242, 277
Клоксациллин 502
Койевая кислота 90 сл.,
Колумбианетин 186
Колхицин 512
Корнфорта перегруппировка 455
Костанецкого — Робинсона реакция 67, 99 сл.
Кремний, гетероциклы 411—424
Ксантен 36 сл.
Ксантилетин 193 сл.
Ксантилий, соли 15, 36—38, 216
Ксантоксилетин 196
Ксантомматин 593
Ксантон 36 сл., 76
Ксантотоксин 71, 181
Ксилазин 609
Кумаронон 202, 209
Кумарин(ы) 40, 43, 61—74, 101, 108, 182
производные 67, 73, 98
— 7-аллилокси- 184, 189
— 3-анизил-7-метокси- 198
— 7-гидро- 67
— гидрокси- 110, 181, 183, 185 сл., 194, 199 сл.
— дигидро- 186—188
— 4-метил- 102
— 7-метокси- 185 сл., 201
реакции 61—68
свойства 61—66 сл.
синтез 66—68, 188
Кумариновая кислота 63
Кумаровая кислота 187
Кумаронокумарин(ы) 196—201
Кумаронохроман(ы) 199—201
Кумаронохромен(ы) 197 сл.
Кумаронохромон(ы) 201 сл.
Куместан(ы) 196, 197
Куместрол 196, 199

Ладенбурга тиофен 234
Лаута фиолетовый 627, 632
Лейкотиины 322
Лизетин 201
Литий, реакции 251—257
Ломатин 186
Лутеолин 112

Майзенхаймера комплексы 124, 249, 528, 535
Мальвидин 35
Мальвин 35
Мальвон 35
Мальтол 90
Маммеин 69 сл.
Манниха реакция 94, 190
Марквальда перегруппировка 129
Мармесин 186
Медикагол 197
Меервейна реакция 257
Меконовая кислота 90
Мелдола синий 589
Меркаптуровые кислоты 225
Метиленовый голубой 627, 632 сл.
Метиленовый зеленый 633
Мефалоспорины 517
Михаэля реакция 180, 223
Морфолин(ы) 281, 284, 574 сл.
Мундусерон 202, 208
Мускарин 161
Мускон 245, 263
Мышьяк, гетероциклы 399—411, 558—665
Мюнхнон(ы) 719, 722, 773

Нактины 152
Нафталиноксид-1,2
ароматизация 219
валентная таутомерия 218
синтез 216
Нафто[1,8-*ce*]-1,2,6-тиадиазин(ы) 652
Нафто[1,8-*de*]-1,2,3-тиадиазиндиоксид-1,1 650
Нафто[1,8-*bc*]тиетандиоксид-1,1 651
Нефопам 710
Нильский голубой 213, 590
Нитрон 533, 749
Нитроний, ион 122
Новобиомицин 72
Новый прочный синий 589
Новый синий В 589
Нодакенетин 186
Нонактин 153

Оксааннулен(ы) 227
6-Оксабицикло[3.1.0]гексен-3-он(ы)-2 23
1,2,4-Оксадиазепин(ы) 701 сл.
1,4,5-Оксадиазепин(ы) 701 сл.

1,2,4-Оксадиазепинон(ы)-3 701
Оксадиазин(ы) 598—604
1,2,4-Оксадиазин(ы) 598
6*H*-1,2,4-Оксадиазин(ы) 599
1,2,5-Оксадиазин(ы) 600
4*H*-1,2,5-Оксадиазин(ы) 600
1,2,6-Оксадиазин, *N*-оксид 600
2*H*-1,2,6-Оксадиазин(ы) 600
6*H*-1,2,6-Оксадиазин(ы) 600
4*H*-1,3,4-Оксадиазин(ы) 601
1,3,5-Оксадиазин(ы) 599, 601
1,2,4-Оксадиазиндион(ы)-3,5 599
4*H*-1,3,4-Оксадиазиндион(ы)-5,6 601
1,3,5-Оксадиазиндион(ы)-4,6 601
1,3,5-Оксадиазиний, соли 602 сл.
1,2,4-Оксадиазинон(ы)-5 599
2*H*-1,2,4-Оксадиазинон(ы)-5 599
4*H*-1,3,4-Оксадиазинон(ы)-5 600 сл.
4*H*-1,3,5-Оксадиазинон(ы)-2 601
6*H*-1,3,5-Оксадиазинон(ы)-6 602
Оксадиазинтрион(ы)-2,4,6 601
Оксадиазиридин(ы) 673, 679
Оксадиазол(ы) 518—535
мезоионные типа А 733—742
1,2,4-Оксадиазол(ы) 518—524
N-оксиды 523
применение 524
производные
— 5-амино- 522
— 3,5-дифенил 521
— 5-меркапто- 522
— 3-метил- 519
— 5-метил-3-фенил- 520
— 3-(5-нитрофурил-2)-5-хлорметил- 599
— 3-фенил- 491, 520
реакции 519—521
синтез 522—524
физические и спектральные свойства 519
1,2,5-Оксадиазол(ы) 518, 527—530, 550
N-оксиды 530—535
получение 528—530
производные 521, 529
спектральные свойства 529
термолиз 528
фотохимические реакции 528
1,3,4-Оксадиазол(ы) 518, 524—527, 546
производные
— амино- 524—527
— 5-гидрокси- 525
— 2,5-диамино- 526 сл.
— 2,5-дифенил- 525
— 2-литийметил- 548
— меркапто- 524 сл.
— 2-фенил-5-этокси- 525
реакции 524 сл.
синтез 526 сл.

Оксадиазолидин(ы) 519
1,2,3-Оксадиазолий, соли 720, 737 сл., 740
1,3,4-Оксадиазолийаминид(ы)-2 740 сл.
1,2,3-Оксадиазолийаминид(ы)-5 737—739
1,3,4-Оксадиазолийметилид(ы)-2 742
1,2,3-Оксадиазолийолат(ы)-5 733—737
мезоионные типа А 720
1,3,4-Оксадиазолийтиолат(ы)-2 741
Оксадиазолин(ы) 519
Оксадиазолиндион(ы) 678
1,3,4-Оксадиазолинон(ы)-5 525, 735
1,2,3-Оксадиазолон(ы)-5 720
Оксадиазоцин(ы) 709
6-Оксадигидроурацил 599
1,4,5-Оксадитиепан 692
Оксазепин(ы) 692—701
1,2-Оксазепин(ы) 692
1,3-Оксазепин(ы) 692 сл.
1,4-Оксазепин(ы) 692
1,2-Оксазепинон(ы)-5 692, 694
Оксазетидин(ы) 684—686
1,2-Оксазетидин(ы) 684 сл.
1,3-Оксазетидин(ы) 685
1,2-Оксазетидинон(ы) 684
1,3-Оксазетидинон(ы)-2 685, 689
Оксазин(ы) 495, 566—575
синтезы 566—572, 574
химические свойства 572
1,2-Оксазин(ы) 566, 568
синтез 567
2*H*-1,2-Оксазин(ы) 567 сл.
4*H*-1,2-Оксазин(ы) 566
6*H*-1,2-Оксазин(ы) 566 сл.
1,3-Оксазин(ы) 566, 569 сл., 572
4*H*-1,3-Оксазин(ы) 566, 569 сл., 572
6*H*-1,3-Оксазин(ы) 569 сл.
2*H*-1,4-Оксазин(ы) 566
4*H*-1,4-Оксазин(ы) 573 сл.
синтез 573 сл.
1,2,4-Оксазин(ы) 566
1,3-Оксазиндион(ы)-2,4 668
4*H*-1,3-Оксазиндион(ы)-2,4 570
6*H*-1,3-Оксазиндион(ы)-2,6 570
4*H*-1,4-Оксазинкарбоновая кислота 573
Оксазиновые красители 588
2*H*-1,2-Оксазинон(ы)-5 366
6*H*-1,2-Оксазинон(ы)-6 566 сл.
1,3-Оксазинон(ы)-6 569
4*H*-1,3-Оксазинон(ы)-4 570
1,4-Оксазинофеноксазин 592
Оксазиран(ы) 673—679
Оксазиридин(ы) 673—679
синтезы 673—675
Оксазол(ы) 442—460, 486
восстановление и окисление 446 сл.
использование в качестве синтонов 455 сл.

Оксазол(ы)
мезоионные типа А 720
мезоионные типа Б 763
N-оксиды, получение 458
применение 459
природные 459
производные
— амино- 450, 453, 456, 459
— 2-винил- 459
— галоген- 450, 459
— гидрокси- 449, 458
— дифенил- 446, 459, 486
— меркапто- 450, 459
— метил- 445, 451
— фенил- 444, 450, 457
синтез 456—459
физические и химические свойства 442 сл.
фотолиз 506
фотохимические реакции 447 сл.
Оксазолий, соли 452, 571, 723, 763
1,2-Оксазолийаминид(ы)-4 763
1,3-Оксазолийаминид(ы)-4 721, 724 сл.
1,2-Оксазолийолат(ы)-4 763
1,3-Оксазолийолат(ы)-4 720 сл.
1,3-Оксазолийолат(ы)-5 712, 722—724, 730 сл.
1,3,4-Оксазолийолат(ы)-2 739 сл.
Оксазолин(ы) 698
Δ^2-Оксазолин(ы) 710
Оксазолинон(ы)-2 448, 455
Оксазолинон(ы)-4 449
Оксазолинон(ы)-5 448, 457
Оксазолон(ы) 449, 486
1,2-Оксазоцин(ы) 709
1,4-Оксазоцин(ы) 709
1,5-Оксазоцин(ы) 709
7-Оксаквадрициклан(ы) 214 сл.
Оксарсенан 654 сл.
Оксарсенин 654
1,4-Оксаселенон(ы) 563
1,4-Оксателлурин(ы) 563
Оксатиадиазин(ы) 666 сл.
1,4,2-Оксатиадиазин(ы) 691
1,2,3-Оксатиадиазиндиоксид(ы)-2,2 668
1,2,3,5-Оксатиадиазиндиоксид(ы)-2,2 666
1,4,3,5-Оксатиадиазиндиоксид(ы)-4,4 666 сл.
1,2,3,5-Оксатиадиазолоксид(ы)-2 645
Оксатиазетидин(ы) 691
Оксатиазин(ы) 667—669, 687
6*H*-1,3,5-Оксатизин(ы) 690
1,2,3-Оксатиазолидиоксид(ы)-2,2 667
3*H*-1,2,3-Оксатиазолоксид(ы)-2,2 667
1,3,5-Оксатиазинон(ы)-6 669
Оксатиазолидин(ы) 673
Оксатиазол(ы), мезоионные типа А 742
1,3,2-Оксатиазолийолат(ы)-5 742 сл.
1,2-Оксатиан(ы) 559
1,2-Оксатиандиоксид(ы)-2,2 606
1,3-Оксатиан(ы) 559, 560—565
1,4-Оксатиан(ы) 559, 561 сл.
1,4-Оксатиандиоксид(ы)-4,4 612
1,3-Оксатиен(ы) 559
Оксатиетан(ы) 681—683
1,2-Оксатиетандиоксид(ы)-2,2 682 сл.
1,2-Оксатиетаноксид(ы)-2 681
1,2-Оксатиин(ы) 559
1,3-Оксатиин(ы) 559
1,4-Оксатиин(ы) 559
1,2-Оксатииндиоксид(ы)-2,2 144, 559
1,4-Оксатииндиоксид(ы)-4,4 562
Оксатиол(ы) мезоионные типа А 725
Оксатиоленоксид-1 296
1,3-Оксатиолийолат(ы) 725
1,3-Оксатиолийолат(ы)-5 725
Оксатриазол(ы) мезоионные типа А 757—760
1,2,3,4-Оксатриазолий, соли 759
1,2,3,4-Оксатриазолийаминид(ы)-4 774
1,2,3,4-Оксатриазолийаминид(ы)-5 758—760
1,2,3,4-Оксатриазолийолат(ы)-5 719, 757 сл., 774
1,2,3,4-Оксатриазолийтиолат(ы)-5 759—761
Оксафосфенат(ы) 690 сл.
Оксафосфорин(ы) 654, 656 сл.
1,2-Оксафосфорин(ы) 654
1,3-Оксафосфорин(ы) 655
Оксафосфоринан(ы) 654 сл.
Оксафосфоринаноксид(ы) 655, 657
Оксациллин 502
Оксетин(ы) 213—227
производные
— 2-ацетил- 217
— 4-*трет*-бутилоксикарбонил- 223
— 2,5-диметил- 219
— 2,7-диметил- 222 сл.
— 4-метил- 218
спектральные свойства 217
таутомерия 217
химические свойства 218—223
Оксепиноксид-4 220
Оксетан(ы) 135
1,6-Оксидо[10]аннулен 223—225
Оксипиннатин 152
Оксиран(ы) 146 сл.
Оксирен(ы) 213
Оксониабензвален 23
Оксонии 225—227
2-Оксонитрон(ы) 458
Олово, гетероциклы 425—430
Омматин D 593
Оммохромы 593
Ороселол 186
Орцеин 591
Основной голубой 632
Основной синий 586

Пааля реакция 280
Пааля — Кнорра синтезы 142 сл.
Параоксон 518
Пачирризон 202
Пеларгонин 34
Пентиазолин(ы) 608
Перкина реакция 66 сл.
Периллен 147
Пехмана реакция 67 сл.
Пиколин 489
Пимпринин 459
Пиразол 744
1Пиразоло[3,4-*d*]пиразол(ы) 716
4*H*-Пиран 77
Пиранокумарин 186
2*H*-Пиранол 41
Пиранон(ы) 41, 188
Пиридазинооксонин 226
(2-Пиридилтио)ацетонитрил 730
Пиридинийолат(ы)-3 716
Пиридоксин 130
Пиридон-2, производные 324
γ-Пиридон 81
Пиридо[2,3-*c*]фуроксан 532
Пирилиевые соединения 15—40, 144
ароматичность 17
депротонирование 24
замещенные 22, 26, 28
— гидрокси- 23, 25
— метокси- 21, 28
методы получения 26—29
моноциклические 16—30
применение в синтезе 29 сл.
реакции 19—26
свойства 16—24
синтез 26—29
4*H*,6*H*-Пиримидо[2,1-*b*]-1,3-тиазиндион-6,8 609
α-Пирон(ы) 16, 23, 30, 40, 42—60, 171
ароматичность 43
димеризация 49
методы получения 51
применение в синтезе 55—58
производные
— алкил- 51, 54, 60
— 6-гидрокси- 47, 53 сл., 58
— 3,5-дигидрокси- 54
— 3-метокси- 43
— фенил- 43, 57
реакции 49—51
свойства 42—49
синтез 42—49
γ-Пирон(ы) 16, 36, 40, 76—98
метоксониевые соли 77
производные
γ-Пирон(ы)
4-гидрокси- 87
2,6-диметил- 78, 80, 84, 88
— диметокси- 80, 84
— 2-фенил- 80
реакции 87 сл.
синтез 88—90
2*H*-Пирон 40
4*H*-Пирон 40
Пиронин G 37
4*H*-Пиронон-4 76 см. также γ-Пироны
Пирролидин(ы) 129
2-Пирролин(ы) 723
Пирроло[2,1-*a*]изохинолин 725
Писатин 196, 198
Плюмбациклогексан(ы) 429
Полистиктин 593
Понгахромен 193, 195
Прелудин 575
Премеркаптуровые кислоты 225
Прокатехин 626
Промстазин 633
Протравной синий 588
Протравной фиолетовый 588
Пруветин 109, 113
Прюн 588
Псорасен 71, 103, 178 сл.
производные 181 сл.
синтез 182 сл., 185
Птерокарпан 196, 198
синтез 201
Птерокарпин 196
синтез 201
Пшорра реакция 367

Райссерта соединения 725
Рапанон 583
Резазурин 587
Резоруфин 587
Робинсона — Габриеля синтез 457
Робустовая кислота 193
синтез 195
Роданин(ы) 728
Родомматин 593
Розефуран 140
Рампун 609
Ронгалит 348, 372
Ротеноид(ы) 202—209
свойства 203—205
синтез 207—209
Ротенол(ы) 203—205
Ротенон 202 сл., 206
Ротенон желтый 204
Ротексен 203

Сахарин 518, 621
Свинец, гетероциклы 425—430
Сдвиг NIH 224

Селен, гетероциклы 338—368, 559, 563—565
Селенаантрацен(ы) 366
1,2,3-Селенадиазол(ы) 536, 540
термолиз 537
1,2,5-Селенадиазол(ы) 553
1,3,4-Селенадиазол(ы) 547, 549
Селеназол(ы) 461
мезоионные типа А 732
производные 465
реакции 462 сл.
1,3-Селеназолийолат(ы) 732
Селенан(ы) 337, 358 сл.
Селенандикарбоновая-2,6 кислота 360
Селенандикарбоновая-3,5 кислота 360
Селенаний, ион 359
Селеноксид-1 359
Селенанон-4 360
Селенантрен 354, 357
Селенациклоалканы 339
Селенепан 337
Селенепин 337
Селенет 337
Селенетан 337, 339 сл.
Селениды 350, 354, 367 сл.
β-(2-Селенienил)акриловая кислота 345
(2-Селениенил)алкилкарбинолы 345
Селениениллитий 344, 346 сл.
(Селениенил-2)магний, иодид 346
Селений, соли 358
Селенилгексафторантимонаты 339
Селенилгексафторфосфаты 339
Селенилхлорид 145
2*H*-Селенин 337
4*H*-Селенин 337
Селенинан(ы) 337, 339
Селенираний, соли 339
Селенирен 337
Селенирений, соли 339
Селенобензойная кислота 365
Селенодиацетат 341
Селеноизоцианат 751
Селеноиндиго 354
Селенокоричная кислота 362
Селеноксантгидрол 365
Селеноксантен 338, 365 сл.
Селеноксантенол 365
Селеноксантенон-9 365
Селеноксантилий, перхлорат 366
Селеноксантон(ы) 365 сл.
Селенокумарин(ы) 362
Селенол 337, 350
Селенолан 337, 347 сл., 372
Селеноландикарбоновая кислота 348
Селеноланоксид-1 348
Селеномасляная кислота 367
Селеномочевина 473
Селенопиран(ы) 358 сл.
2*H*-Селенопиран 337
4*H*-Селенопиран 337, 358
Селенопирилий, соли 358
Селенопропионовая кислота 361
Селеноуксусные кислоты 350, 364
Селенофен(ы) 119, 337 сл., 363
длина связей 342 сл.
производные
— 3-ацетил- 345
— дейтеро- 347
— 2,4-диарил- 341
— дигидро- 347
— дидейтеро- 346 сл.
— 2,5-диметил- 340
— 3,4-дифенил- 341
— 2,5-дихлор- 344
— 4-метил- 340
— тетрагидро- 347
— тетрадейтеро- 346 сл.
— 2,3,4,5-тетрафенил- 341
реакции 343—345
свойства 342 сл.
синтез 340
Селенофендион(ы)-2,5 347
Селенофенилуксусная кислота 368
Селенофенкарбальдегид-2 344 сл.
Селенофенкарбонитрил-3 344
Селенофенкарбоновая кислота 343 сл., 346
Селенофенол 361 сл.
Селенофенон(ы) 341, 347
Селенофен-5-сульфокислота 344
Селенофлавоны 363 сл.
Селенохроман(ы) 360 сл., 364, 367
Селенохроманол-4 361
Селенохроманон-4 361, 363
Селенохромен(ы) 361 сл.
2*H*-Селенохромен(ы) 360 сл.
4*H*-Селенохромен(ы) 361
Селенохромилий, перхлорат 351, 361
Селенохромон(ы) 363
2-Селеноцианатобифенил 356 сл.
Сера, гетероциклы 559—562, 604—653
Сеселин 193, 195
Сиднокарб 773
Сиднон(ы) 716, 719, 733—737, 773
производные 520, 714, 734
реакции 736
синтез 734
спектральные свойства 734 сл.
Сиднонимин(ы) 737—739, 773
Сиднофен 773
Силабензол 421
1-Силаиндан(ы) 415 сл.
2*H*-1-Силанафталин 422
2*H*-1-Силанафтил 423
7-Силанорборнадион 414
2-Силанорканы 420
9-Силантрацены 423
5-Силаспиро[4.5]декан 422
5-Силаспиро[4.4]нонан 422
6-Силаспиро[5.5]ундекан 422
Силациклобутан(ы) 412
Силациклогексадиен(ы) 421
Силациклогексадиенон-1 419
Силациклогексан(ы) 417 сл., 422
Силациклогексанон-2 420
Силациклогексен(ы) 419—421
Силациклогептанон(ы) 423 сл.
Силациклопентадиен(ы) 413, 415
производные 413 сл.
Силациклопентан(ы) 413—415, 418, 422
Силациклопентен(ы) 414
Силилен 414
Силол 413
Силолан(ы) 413, 415
Симониса реакция 98
Сириус ярко-голубой светопрочный 596
Смайлса перегруппировка 466, 627 сл.
Соммле реакция 344, 351
5,5′-Спироби(дибензосилол) 416
Спирооксазиридин(ы) 676
9-Станнаантрацен(ы) 410, 430, 432
Станнабензол(ы) 387, 406—408, 430
6-Станнаспиро[5.5]ундекан 429
Станнациклогексан(ы) 418, 429 сл.
Станнин(ы) 407
Стеригматоцистин 188
Стибантрацен(ы) 410 сл.
Стибабензол(ы) 406, 408
9-Стибафлуорен(ы) 405
Стибол(ы) 403
Стипитатовая кислота 58
Стрепсилин 168
Строфантидин 59
Судоксикам 615
6-Сультам(ы) 606
β-Сультин(ы) 681
Сультон(ы) 559, 606, 682
Сульфазомизол 517
Сульфатиазол 481
Сульфизоксазолы 501
Сульфилимины циклические 616
Сульфониламидин(ы) 669
Сульфостирил 617
«Сульфурирование» 302
Сурьма, гетероциклы 399—411
Сцилларен А 59 сл.
Таурин, производные 636, 686
Теллур, гетероциклы 369—376, 559, 563—565
Теллуран(ы) 374 сл.
Теллурандион-3,5 375
Теллуролан(ы) 372
4*H*-Теллуропиран 369
Теллурофен(ы) 369—372
(Теллурофенил-2)литий 370 сл.
Теллурофенкарбальдегид-2 369
Теллурофенкарбоновая-2 кислота 369 сл.
Теллурофлаванон(ы) 369, 375 сл.
Теллурохроманон(ы)-4 369, 376
Тенил 230
Тенилиденгалогениды 275
Тенилуксусные кислоты 277
Тенилцианиды 276
Тенильные производные 273—277
Теноил 230
Теноилпероксид 258
Теноильные производные 276 сл.
Терпина реакция 581
Тертиеннлы 285
Тетраацетолактон 58
Тетразин(ы) 131, 756
Тетразинтионы-3 756
Тетразол(ы) 495, 527
мезоионные типа А 760 сл.
мезоионные типа Б 767—772
Тетразолий, соли 761
1,2,3,4-Тетразолийаминид(ы)-5 760 сл., 767 сл.
1,2,3,4-Тетразолийметилид(ы)-5 761
1,2,3,4-Тетразолийолат(ы)-5 760, 767
1,2,3,4-Тетразолийтиолат(ы)-5
мезоионные типа А 714, 716, 720, 761
мезоионные типа Б 768—772
Тетратиафульвален(ы) 306, 311 сл.
Тетрациклон 169
Тетроновые кислоты 158, 162
Тиабензол(ы) 325 сл.
Тиабензолоксид(ы)-1 326
1,2,4-Тиадиазетидиноксид(ы)-1 691
Тиадиазин(ы) 635—644
2*H*-1,2,3-Тиадиазин(ы) 635
4*H*-1,2,4-Тиадиазин(ы) 636
1,2,5-Тиадиазин(ы) 637
1,2,6-Тиадиазин(ы) 637
3*H*-1,2,6-Тиадиазин(ы) 637
4*H*-1,2,6-Тиадиазин(ы) 637
1,3,4-Тиадиазин(ы) 640, 769
4*H*-1,3,4-Тиадиазин(ы) 635, 638 сл.
6*H*-1,3,4-Тиадиазин(ы) 635, 638 сл.
1,3,5-Тиадиазин(ы) 642, 688
4*H*-1,3,5-Тиадиазин(ы) 641
1,2,3-Тиадиазиндиоксид(ы)-1,1 635
1,2,4-Тиадиазиндиоксид(ы)-1,1 636, 638
2*H*-1,2,4-Тиадиазиндиоксид(ы)-1,1 635
4*H*-1,2,4-Тиадиазиндиоксид(ы)-1,1 635 сл.
1,2,6-Тиадиазиндиоксид(ы)-1,1 637
2*H*-1,2,6-Тиадиазиндиоксид(ы)-1,1 638
4*H*-1,2,6-Тиадиазиндиоксид(ы)-1,1 638
3*H*-1,2,6-Тиадиазиндион(ы)-3,5 637
1,3,5-Тиадиазиний, соли 641
4*H*-1,2,6-Тиадиазинон(ы)-4 637

1,3,4-Тиадиазинон(ы) 5 635, 639
1,3,5-Тиадиазинон(ы)-4 639—641
1,2,5-Тиадиазинтион(ы)-6 637
1,3,5-Тиадиазинтион(ы)-2 640
6*H*-1,3,5-Тиадиазинтион(ы)-6 641
Тиадиазиридин(ы) 673, 680 сл.
Тиадиазиридиндиоксид(ы)-1,1 680
Тиадиазол(ы) 535—554
мезоионные типа А 750, 751—757
1,2,3-Тиадиазол(ы) 293, 509, 535—541
N-оксид 539
1,2,3-Тиадиазол(ы)
пиролиз 537
производные 539 сл., 543
расщепление цикла 536
синтез 539—541
термолиз 537
физические и спектральные свойства 535 сл.
1,2,4-Тиадиазол(ы) 521, 535, 541—545
производные 542—545
синтез 544 сл.
1,2,5-Тиадиазол(ы) 535, 550—554
производные 539, 543
реакции 550 сл.
свойства 550
синтез 553
1,3,4-Тиадиазол(ы) 535, 545—550
кватернизация 546 сл.
производные 543, 546—549, 756
свойства 545
синтезы 548 сл.
1,3,4-Тиадиазолидин(ы) 548
1,2,4-Тиадиазолидиноксид(ы)-1 688
Тиадиазолидинтион(ы)-2 755
Тиадиазолий, соли 752 сл.
1,2,4-Тиадиазолийаминид(ы)-3 752
1,3,4-Тиадиазолийаминид(ы)-2
мезоионные типа А 749, 753 сл., 773
1,3,4-Тиадиазолийметилид(ы)-2 756 сл.
1,2,3-Тиадиазолийолат(ы)-4 751 сл.
1,3,4-Тиадиазолийолат(ы)-2 741, 753 сл.
1,3,4-Тиадиазолийтиолат(ы)-2 714, 716
мезоионные типа А 755 сл., 774
Тиадиазолинтион(ы) 678
1,3,4-Тиадиазолон-2 769
1,2,4-Тиадиазоло[5,4-*d*]пиримидин(ы) 541
1,2,5-Тиадиазолтиоксид(ы)-1,1 551
Тиазезим 705
Тиазепин(ы) 702—708
1,4-Тиазепин(ы), производные 703 сл
1,3-Тиазепинон-4 703
1,4-Тиазепинон-3 703
1,4-Тиазепинон-5 703
1,4-Тиазепинон-7 703
Тиазет(ы) 686
1,2-Тиазет(ы) 686
1,3-Тиазет(ы) 686, 704
2*H*-1,3-Тиазет(ы) 690
1,2-Тиазетдиоксид(ы)-1,1 686 сл.
Тиазетидин(ы) 640, 686—690
1,2-Тиазетидин(ы) 686
1,3-Тиазетидин(ы) 686, 688, 689
1,2-Тиазетидиндиоксид(ы)-1,1 686, 688
1,3-Тиазетидиндиоксид(ы) 689
1,2-Тиазетидинон(ы)-3 688
1,3-Тиазетидинон(ы)-4 689
Тиазин(ы) 470, 604—614
1,2-Тиазин(ы) 605
2*H*-1,2-Тиазин(ы) 605 сл.
4*H*-1,2,4-Тиазин(ы) 635
1,3-Тиазин(ы) 609
2*H*-1,3-Тиазин(ы) 606 сл., 611
4*H*-1,3-Тиазин(ы) 607—610, 611
6*H*-1,3-Тиазин(ы) 606 сл., 609 сл., 611
1,4-Тиазин(ы) 612—614
1,2-Тиазиндиоксид(ы)-1,1 559, 606
1,3-Тиазиндиоксид(ы)-1,1 611
4*H*-1,4-Тиазиндиоксид(ы)-1,1 612
1,3-Тиазиндион(ы)-2,4 610 сл.
1,4-Тиазиндион(ы)-3,5 612
1,3-Тиазиидитион(ы)-2,4 610
1,3-Тиазиний, соли 610
6*H*-1,3-Тиазинкарбоновая-4 кислота 609
1,3-Тиазиновые анноны 611
2*H*-1,2-Тиазиноксид(ы)-1 605
4*H*-1,2-Тиазиноксид(ы)-1 605
1,4-Тиазиноксид(ы)-1 613 сл.
1,3-Тиазинон(ы)-4 611
4*H*-1,3-Тиазинон(ы)-4 607, 610
6*H*-1,3-Тиазинон(ы)-6 609 сл.
2*H*-1,4-Тиазинон(ы)-3 613
6*H*-1,3-Тиазинтион(ы)-6 610
2*H*-1,4-Тиазинтион(ы)-3 613
Тиазиридин(ы) 673, 679 сл.
Тиазиридиндиоксид(ы)-1,1 680
Тиазол(ы) 460—482
кватернизация 462
использование в качестве синтонов 471 сл.
комплексы 481
мезоионные типа А 728—732
мезоионные типа Б 765
методы получения 472—479
N-оксиды 480
перегруппировки 470
применение 481
природные 482
производные
— алкил- 467
— амино- 464, 467, 473 сл.
— меркапто- 466, 473
— метил- 466, 468, 471, 473, 479
— 2,4,5-триод- 479
— фтор- 461

Тиазол(ы)
протонный обмен 463
реакции
— *N*-аминирования 461
— восстановления и окисления 464
— металлирования 479 сл.
— нуклеофильного замещения 461 сл
— радикальные 463 сл.
— раскрытия цикла 470 сл.
— с участием заместителей 465—470
— фотохимические 465
— электрофильного замещения 460 сл.
физические и химические свойства 460
фотолиз 506
1,2-Тиазол(ы) 765 сл.
1,3-Тиазол(ы) 730
1,2-Тиазолдиоксид(ы)-1,1 606
1,2,4-Тиазолидин(ы) 749
Тиазолий, соли 470, 727 сл.
1,3-Тиазолий, соли 729, 731
1,3-Тиазолийаминид(ы)-4 729 сл.
1,3-Тиазолийаминид(ы)-5 731
1,3-Тиазолийолат(ы)-4 728 сл.
1,3-Тиазолийолат(ы)-5 718, 727, 730 сл.
1,3-Тиазолийтиолат(ы)-5 723, 731 сл.
4-[Тиазолил-2-азо]-3-гидроксинафталинкарбоновая-2 кислота 481
Тиазолин(ы) 473, 612 сл.
Тиазолинон(ы)-4 728
Тиазолинтион(ы) 546
4-Тиазолинтион(ы) 731
Тиазолон(ы) 466
1,3-Тиазолон(ы)-2 728
Тиальдин 642
Тиамин 462, 482, 635
Тианафтен 230
Тианоксид-1 359
Тиантрен(ы) 328 сл.
Тиантрентетраоксид(ы)-5,5,10,10 374
Тиапиран 316
Тиарсенин 654
1,4-Тиаселенан 563
1,4-Тиателлуран 563
Тиатиофен 312
4*H*-1,2,4,6-Тиатриазиндиоксид(ы)-1,1 667
Тиатриазол(ы), мезоионные типа А 761—763
1,2,3,4-Тиатриазолий, тетрафторбораты 762
1,2,3,4-Тиатриазолийаминид(ы)-5 762
1,2,3,4-Тиатриазолийметилид(ы)-5 762 сл
1,2,3,4-Тиатриазолийолат(ы)-5 760—762
1,2,3,4-Тиатриазолийтиолат(ы)-5 762
Тиатриазолин(ы) 679
Тиафосфиран 673
Тиафосфорин(ы) 654, 656
3*H*, 6*H*-1,2-Тиафосфорин(ы) 654
1,2-Тиафосфориносульфид 654, 657
Тиенил 230
Тиенилбороновые кислоты 268
Тиениллитий 254 сл., 268, 272
Тиенилуксусные кислоты 245, 262, 276, 285
Тиено[3,2-*b*]пиридины 248
Тиено[*c*]пиррол 280
Тиенотиофен(ы) 230, 245
Тиепин(ы) 329—331
Тиепиндиоксид(ы)-1,1 330
Тиет(ы) 296—299
Тиетандиоксид-1,1 297
Тиетдиоксид(ы)-1,1 296—299
Тиетий, соли 300
Тиин(ы) 316—325
превращение в тиинилия катионы 321
производные 321, 325
свойства 320 сл.
2*H*-Тиин(ы) 316 сл., 322
4*H*-Тиин(ы) 316 сл., 322
Тииндиоксид(ы)-1,1 320
2*H*-Тииндиоксид(ы)-1,1 317, 320
4*H*-Тииндиоксид(ы)-1,1 320
Тиинилиден(ы) 324 сл.
превращение в тиинилиевые производные 323
Тиинилий, катион 317, 321 сл.
Тиинон(ы)-2 324
Тиинон(ы)-4 324
2*H*-Тиинон(ы)-2 317 сл.,
4*H*-Тиинон(ы)-4 317 сл., 324, 330
2*H*-Тиинтиол-2 317
Тиинтион(ы)-2 324
Тиинтион(ы)-4 324
2*H*-Тиинтион(ы)-2 318
2*H*-Тиинтион(ы)-4 313, 317 сл.
Тиираноксид-1 681
Тиирен(ы) 293—296
Тиирендиоксид(ы)-1,1 293—296
Тиирений, соли 293 сл.
Тииреноксид(ы)-1 293 сл.
2-Тиобиурет 543
Тиоизатин 515
α-Тиокарбонилкарбен 293
Тиолан(ы) 230, 259, 477
Тиолен(ы)-2 230, 259
Тиолендиоксид-1,1 230
Тиоленон(ы) 269 сл.
Тиоморфолин(ы) 613
Тиоморфолиндиоксид(ы)-1,1 613
Тиоморфолиноксид(ы)-1 613
Тиоморфолон(ы)-3 614
«Тионессаль» 229

Тионин 632
Тионол 632
Тиопирилий, соли 262
Тиотиазиний, соли 610
2-Тиоурацил(ы) 608
Тиофен(ы) 117, 119, 125, 129 сл., 229—286, 293, 361
длина связей 342 сл.
изомеризация 264
номенклатура 230 сл.
природные 285 сл.
производные 230, 729, 772
— алкил- 259, 266, 271—273
— 2-алкокси- 237
— амино- 243, 249, 260, 267, 271 сл.
— арил- 265
— ацетил- 276 сл., 243, 263
— бром- 242—244, 248 сл., 255, 259
— *трет*-бутил- 243, 257
— 2-винил- 243, 269
— галоген- 247, 249, 276
— гидро- 230, 262, 271, 285
— гидрокси- 267—273, 280
— α-дейтеро- 347
— дегидро- 255, 266 сл.
— 2,5-дибутил- 246
— дигидрокси- 264
— 2,4-дицикано- 284
— иод- 243, 267
— меркапто- 267, 271 сл.
— метил- 237, 241 сл., 246, 257 сл., 276, 281, 330 сл.
— нитро- 242 сл., 248 сл., 263
— 2-фенил- 246, 257, 284
— фтор- 254
— хлор- 243, 246, 249, 254 сл.
реакционная способность 235 сл.
реакции алкилирования 242
— восстановления по Берчу 264
— гидрирования 262
— десульфуризации 262—264
— металлирования 251—257
— нуклеофильные 247—251
— присоединения 259—264
— радикальные 257—259
— фенилирования 258
— формилирования 264—266
— электрофильные 235, 259 сл.
свойства 231—235
синтез 277—285, 510
строение 230 сл.
таутомерия 267 сл.
физические методы исследования 235
Тиофендикарбоновая-2,5 кислота 270, 281
Тиофендиуксусная кислота 271
Тиофендиоксид-1,1 562
Тиофений, соли 265
Тиофенкарбальдегиды 233, 243, 276
Тиофенкарбоновые кислоты 233, 243 сл., 258, 276
Тиофенофосфазиновые кислоты 661, 663
Тиофен-2-сульфокислота 243
Тиофен-2-сульфонилхлорид(ы) 243
Тиофентиолы 272
Тиофин(ы) 267
Тиофосген 514
Тиохроманон 702
α-Токсикарол 202 сл.
Трамесангин 593
Триазан(ы) 679
Триазафенален(ы) 716
Триазол(ы), мезоионные типа А 743—751
1,2,3-Триазол(ы) 521, 738 сл., 746
1,2,4-Триазол(ы) 521, 748
1,2,4-Триазолидин(ы) 748
1,2,4-Триазолидинон(ы)-3 748
1,2,3-Триазолидинтион(ы)-3 750
Триазолий, иодид 749, 751
1,2,3-Триазолий, хлорид 746
1,2,4-Триазолий, соли 746
1,2,3-Триазолийаминид(ы)-4 745 сл.
1,2,4-Триазолийаминид(ы)-3 748
1,2,4-Триазолийметилид(ы) 751
1,2,3-Триазолийолат(ы)-4 743—745, 773
1,2,3-Триазолийолат(ы)-5 739, 744
1,2,4-Триазолийолат(ы)-3 747 сл., 773
1,2,4-Триазолийселенат(ы)-3 751
1,2,3-Триазолийтиолат(ы)-3 749—751, 753—755
1,2,3-Триазолийтиолат(ы)-4 746
1,2,3-Триазолийтозилат(ы) 744, 746
Триацетолактон 58
Трибензотиепин(ы) 331
Тритиапентален(ы) 303 сл., 312—316
номенклатура 312
полициклические системы 316
свойства 313 сл.
синтез 313
Тритион(ы) 301
Трифендиоксазин(ы) 595—598, 633
Трифендитиазин(ы) 633
Трифолирицин 199
Трихосидерины 626
Тропон 715
Труксилловая кислота 66
Труксиновая кислота 66
Тубовая кислота 186, 206, 208

Ульмана реакция 582
Умбеллиферон 69
о-Уреидобензойные кислоты 580
Уретан(ы) 666, 740

Усниновая кислота 168
Уэланда интермедиат 119

Фазеолин 196
Фейста — Бенари синтезы 143 сл., 164
Фемеланины 482
Феназарсиновая кислота 658, 660 сл.
Феназатионий, катион 629, 631
Феназоний, хлорид 597
Фенантрен(ы) 219, 399, 756
Фенантреноксид(ы) 217, 219, 222
Фенантрол-9 219, 222
Фенантро[9,10-*d*]оксазол 448
Фенарсазин(ы) 658, 662
производные
— 10-алкил-5,10-дигидро- 661
— 5,10-дигидро- 661, 663
— 5,10-дигидро-10-хлор- 658, 660—662
— 10-метил-5,10-дигидро- 661
— 10-фенил-5,10-дигидро- 661
Фенарсазиновые кислоты 658, 661
Фенарсазиноксид-10 662
Фенарсиновые кислоты 662
Фенметразин 575
Фенодоксол 575
Феноксазин(ы) 580—595
галохромия 565
синтез 581—592
Феноксазин(ы)
производные
— амино- 584
— *N*-ацетил- 583
— гидрокси-584, 587, 591
— хлор- 577
— этил- 583
реакции электрофильного замещения 583
физические свойства 582
3*H*-Феноксазин(ы) 581
Феноксазиндикарбоновая-1,9 кислота 591
Феноксазиндион(ы)-2,3 587, 597
Феноксазинтетраон(ы)-1,4,6,8 583
Феноксазон(ы) 583 сл.
синтез 584 сл.
Феноксазон(ы)-3
производные
— амино- 584, 588, 591, 593, 595
— 2-гидрокси- 585, 587
— 1,2,4-тригалоген- 597
Феноксазон голубой 595
Феноксазоний, хлорид 587
Феноксарсин(ы) 658
производные
— 10-алкил- 661
— 10-метил- 662
— 10-хлор- 659 сл.
Феноксарсиновая кислота 658
Феноксаселенин 564
галохромия 565
Феноксателлурин 564
галохромия 565
Феноксатиин(ы) 563 сл.
галохромия 565
Феноксатииндиоксид(ы)-10,10 564
(Феноксатиинил-2)-магний, бромид 564
Феноксатиинкарбоновая-2 кислота 563
Феноксатиинкарбоновая-3 кислота 563
Феноксатииноксид-10 564
Феноксафосфин(ы) 658, 660 сл.
Феноксафосфиний, иодиды 664
Феноксафосфиновые кислоты 558, 659, 664
Феноксафосфиноксид(ы)-10 659 сл., 663 сл.
Феноморфолин(ы) 580
Фенотиазин(ы) 627—635
замещенные 627 сл.
применение 633
производные
— амино- 629, 632
— гексабром- 631
— гидрокси- 629, 631 сл.
— 10-(2-диметиламинопропил)- 633
реакции 628 сл.
— электрофильного замещения 631
синтез 627—634
3-Фенотиазин 632
Фенотиазиндиоксид(ы)-5,5 628 сл., 633, 670
Фенотиазиний, радикал 629, 631, 634
Фенотиазинкарбоновая-1 кислота 631
Фенотиазиноксид(ы)-5 628 сл., 631 сл
3*H*-Фенотиазинол-3 631
Фенотиазон(ы) 631—633
Фенотиарсин 658, 661
Фенотиафосфин(ы) 658—660
Фенотиафосфиндиоксид-5,5 660
Фенотиафосфиновые кислоты 658 сл.
Фенотиоморфолин 626
Фенофосфазин(ы) 658 сл., 660, 663
Фенофосфазиновая кислота 658, 663
Фенофосфазиноксид(ы)-10 659, 662 сл.
Фенофосфазинсульфид(ы)-10 661—663
Фитоалексины 196
Флаван 33
Флавон(ы) 33, 76, 103—113
синтез 108—112
строение 106—108
Флаваноны 104
Флавилий, соли 15, 31, 33
Флавоноиды 104
биосинтез 33
Флавонолы 95, 97, 103

Флороглюцин(ы) 35
синтез 57
производные 106, 163, 168, 198
Флуметазид 644
Флуорен 416
Флуоренон 366
Формазаны 767
Формантранил 578
Фосфабензол 387
Фосфан(ы) 392 сл.
Фосфанафталин(ы) 393
9-Фосфантрацен 397
Фосфапиридин 657
9-Фосфафенантрен 398
9-Фосфафлуореноксид(ы)-9 386
Фосфациклогексадиенон(ы) 389 сл.
Фосфациклогексан 392
Фосфациклопентан 385
Фосфациклопентаноксид-1 382
Фосфациклопропан 376
Фосфациклопропены 377
Фосфетан(ы) 378 сл.
Фосфетаний, иодид 380
Фосфетаноксид(ы)-1 377 сл.
Фосфиндол(ы) 385
Фосфиндолин(ы) 385
Фосфиндолиноксид(ы)-1 385
Фосфинолин(ы) 393, 395 сл.
Фосфинолиний, соль 394—396
Фосфинолиноксид(ы) 396
Фосфиран 376 сл., 673
Фосфиреноксид 377
Фосфол(ы) 380—385
ароматичность 382
оксид-1 381, 383
синтез 381
производные 380—382, 384
Фосфолан(ы) 384 сл.
Фосфоланоксид(ы) 382, 384
Фосфолен(ы)-3 383—385
Фосфолен-2-оксид(ы)-1 383 сл.
Фосфолен-3-оксид(ы)-1 384
Фосфолидин 385
4-Фосфонилпиран(ы) 657
Фосфор, гетероциклы 376—399, 654—665, 690
Фосфоран(ы) 271, 381, 383
Фосфораноксид-1 392
Фосфорин(ы) 387
производные 388, 391, 408
спектры 397, 408
Фосфоринан 392
Фраксинеллон 149
Фульвен, производные 246
Фуразон(ы) 518
синтез 528—530
Фуран(ы) 29, 85, 117—172, 215, 266, 559
альдегиды 163 сл.
ароматичность 117 сл.
Фуран(ы)
гидропероксид 126
длина связей 342 сл.
карбены 262
кетоны 163 сл.
металлорганические соединения 139—141
нитрены 137 сл.
производные 101, 103, 772
— алкил- 148—150
— *С*-алкил-3-амино- 157
— 2-алкил-3-ацетил- 164
— 2-алкокси- 157
— амино- 154—157
— 2-амино-3-циано- 156
— 2-ацетил- 123, 164
— 3-ацетил- 121, 144
— 2-ацетиламино- 154
— 2-ацетил-3-гидрокси- 159
— 2-ацетокси- 157, 162
— 2-ацил- 129
— 2-бензил-5-метил- 125
— 3,4-бис(хлормеркур)-2,5-диметил- 153
— 2,5-бис(хлорметил)- 150
— 2-бром- 120 сл., 124
— 3-бром- 153
— 5-бром- 121
— 2-*трет*-бутил- 123
— 3-*трет*-бутил- 123
— *трет*-бутил-2,3-диметил- 149
— галоген- 140, 153 сл.
— 2-галоген-5-нитро- 157
— гидро- 150—153
— гидрокси- 157—163
— 3-гидрокси-2,3-дигидро- 143
— 2-гидроксиметил- 121, 129, 141
— 3-гидроксиметил- 152
— дегидро- 124
— 2-диалкиламино- 154
— 2,5-диалкокси-2,5-дигидро- 128 сл.
— диацетокси-2,5-дигидро- 127
— 2,5-дибром- 121, 153
— 2,3-дибром-2,3-дигидро- 121
— 2,5-дибром-2,5-дигидро- 121
— 2,5-ди-*трет*-бутил- 137, 149
— дигидро- 128, 146 сл.
— 2,3-дигидро- 134, 137, 150 сл.
— 2,5-дигидро- 134, 149—151
— 2,5-дигидро-2,5-диметокси- 121, 127, 154
— 3,4-дигидрокси- 160
— 2,5-дигидро-5-метилен- 148 сл.
— диод- 153
— 2,5-диметил- 125, 127, 133, 139, 149
— 2,5-диметил-3-фенил- 125
— 3,4-диметокси- 160
— 2,5-динитро- 157

Фуран(ы)
— 2,5-дихлор- 121
— 3-иод- 153, 160
— 5-иод-2-нитро- 157
— 5-карбонил- 120
— 2-метил- 124, 148
— 3-метил- 124
— 2-метокси- 157
— 3-метокси- 154, 160
— 2-метоксикарбонил- 118
— 2-нитро- 122, 124, 135
— тетрагидро- 129, 152 сл.
— тетранол- 153
— тетракис(хлормеркур)- 153
— тетрафтор- 153
— тетрахлор- 121
— 2,3,5-три-*трет*-бутил- 137, 149
— 2,3,4-триод- 153
— 2,3,5-трихлор- 121
— фенил- 101
— 2-хлор- 124
— 3-хлормеркур- 139
— 2-хлорметил- 150
— циано- 163
— 2-циано- 137
— 3-циано- 154
реакции
— алкилирования 123
— ацилирования 123 сл.
— восстановления 126
— дейтеродепротонирования 124
— дейтеротритирования 124
— меркурирования 124
— нитрования 122
— нуклеофильного замещения 124
— окисления 126 сл.
— протодедейтерирования 124
— протодетритирования 124
— радикальные 125
— расщепления цикла 127—130
— сульфирования 122
— термические 130—135
— формилирования 123 сл.
— фотохимические 135
— циклоприсоединения 130—136
— электрофильного замещения 118
синтезы 141—148, 452
физические свойства 118
фотоперегруппировки 136 сл.
2-Фурандиазоний, фторборат 156
Фурандикарбальдегид-2,5 164
Фурандикарбоновая кислота 71
Фурандикарбоновая-2,3 кислота 101, 179, 189
Фурандикарбоновая-2,4 кислота 144
Фурандикарбоновая-2,5 кислота 153
Фурандикарбоновая-3,4 кислота 147, 165
Фурансол 163
Фуранкарбальдегид-2 117, 122 сл., 126, 129, 134 сл., 138, 141, 156 сл., 163
Фуранкарбоновая-2 кислота 126, 141, 153, 157, 164
Фуранкарбоновая-3 кислота 126, 144 сл., 151, 165
Фуранкарбоновые кислоты 121 сл., 153 сл., 164 сл.
Фуранон(ы)-2 145
Фуранон-3 151, 165
2*H*-Фуранон-3 157, 159, 161 сл.
3*H*-Фуранон(ы)-2 157, 159
3*H*-Фуранон(ы)-3 160
5*H*-Фуранон(ы)-2 145, 157 сл.
2,5-[2,2]-Фуранофан 166
(Фурил-2)изоцианат 154
(Фурил-2)карбаминовая кислота 154
(Фурил-2)карбен 138
(Фурил-3)карбен 138
(Фурил-2)кетоны 164
(Фурил-3)кетоны 164
Фуриллитий 149
Фурилмедь, производные 140
Фуриловая кислота 165
N-(Фурил-2)фталимид 154
1-(Фурил-2)этанол 120
Фуроксан(ы) 518, 530—535
восстановление 532
изомеризация 532 сл.
реакции 530
— расщепления цикла 533
физические и спектральные свойства 530
Фурокумарин(ы) 71 сл., 105, 178—188
ангулярные 183
линеарные 178
производные 181—186
синтез 182—186
физические и химические свойства 179—182
Фуро[3′,2′:3,4]кумарины 185
Фурофлавон 188
Фурфурол 117, 163
Фурохроманон 189
Фурохромилий 190
Фурохромон(ы) 101, 183, 188—193
производные 188, 190 сл.
свойства 189—191
синтез 191—193
Фуро[3′,2′:6,7]хромон 179

Халконы 104
Халфордин 183
Хелидоновая кислота 90
11*H*-Хиноксалино[2,3-*b*]-1,4-бензоксазин 597
Хиноксалино[2,3-*b*]феноксазин(ы) 597

Хлорацизин 634
Хлормазанон 611
Хлорпромазин 634
Хлортиазид 644 сл., 670
Хондрин 613
Хризин 106
Хроман 360
Хроманон(ы) 91
Хроманохроманон(ы) 202—209
Хромен 193
2*H*-Хромен 360
4*H*-Хромен 77
α-Хромен 31, 41
γ-Хромен 31, 71
Δ^2-Хромен(ы) 204
Δ^3-Хромен 203 сл.
Хроменкарбоновые кислоты 194
Хроменопирон(ы) 193—196
Хромилий, соли 15, 30
Хроман(ы) 41, 67 сл., 76, 80, 91—103, 107
синтез 98—100
природные 100—103
производные
— 2-алкил- 96, 100
— 2-арил- 76, 95, 97, 100
— ацетил- 100
— 3-ацил- 100
— 7-гидрокси- 101, 189
— 2-метил- 101
реакции 98 сл.

Центан 374
Цефалоспорин 609

Цианин 33
Цибетон 245, 263
Циклобутадиен, синтез 46, 58
Циклобутатиофены 283
Циклонитоксид 601
Циклооктатетраены, синтез 58
Циклосерин 502
Циклофан 126, 133, 135, 166, 280
Циннабарин 593
Циннабаровая кислота 593
Циперахиноны 168
Цистеин 626

Шикимовая кислота 34, 69
Штоббе реакция 216

Эвгенин 101
Эгонол 167
Эквиленин 129
Экзальтон 263
6a,12a-Эпиротенон 203, 206
Эшвайлера — Кларка метод 444, 573

Юглон 246

Якобсона — Хугерсхоффа синтез 477
Янгонин 55
Яркий крезиловый голубой 590

ОБЩАЯ ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

том 9

КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ, СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ И ДРУГИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Редактор
М. Н. ПАСТУШЕНКО

Художник
Н. В. НОСОВ

Технический редактор
О. В. ТЮРИНА

Корректор
М. В. ЧЕРНИХОВСКАЯ

ИБ № 1596

Сдано в наб. 19.12.84.
Подп. в печ 17.06.85.
Формат бумаги 60×90¹/₁₆.
Бумага тип. № 1.
Гарн. литературная.
Печать высокая.
Усл. печ. л. 50,0. Усл. кр.-отт. 50,0.
Уч.-изд. л. 57,63. Тираж 15000 экз.
Заказ № 440. Цена 4 р. 60 к.

Изд. № 2061

Ордена «Знак Почета»
издательство «Химия».
107076, Москва, Стромынка, 21.

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.