

Д. А. Майборода, Е. В. Бабаев

РЕАКЦИИ РАЗРЫВА КОЛЬЦА В РЯДУ АЗОЛОАЗИНОВ
С МОСТИКОВЫМ АТОМОМ АЗОТА

(Обзор)

Впервые систематизирован обширный материал по реакциям раскрытия как 5-, так и 6-членных фрагментов бициклических структур азолоазинов с мостиковым атомом азота (т. е. аза-, окса- и тиагетероаналогов индолизина), в том числе приводящим к рециклизациям. Предложена обобщающая модель классификации процессов раскрытия азолов, азинов и азолоазинов (по принципу *эндо*- или *экзо*-раскрытия) и предпринята попытка связать направление раскрытия цикла в гетаренах с альтернированием (или нарушением альтернирования) во фрагментах гетероциклического ядра.

К настоящему времени для азолоазинов с мостиковым атомом азота (азаиндолизинов или их S- или O-гетероаналогов) накоплен обширный эмпирический материал по реакциям раскрытия бициклической системы. В зависимости от условий реакции, расположения гетероатомов в циклах, наличия и характера замещения возможно расщепление различных связей пяти- либо шестичленного кольца, причем во многих случаях результат заранее не очевиден. Поэтому целью настоящей работы помимо обобщения материала и выявления основных тенденций разрыва колец является попытка связать наличие тех или иных структурных особенностей субстрата с определенным направлением раскрытия. Стремясь охватить впервые материал во всем его разнообразии, мы включили в рассмотрение как хорошо изученные, так и единичные примеры реакций раскрытия гетерозамещенных индолизинов.

Обзор построен следующим образом: сначала приведены необходимые для структурирования материала замечания по общей классификации процессов раскрытия гетерозамещенных индолизинов. Затем, в основной части, обсуждаются собственно реакции раскрытия. Системы, содержащие в качестве гетероатомов кольца только азот, и системы, содержащие дополнительно серу либо кислород, рассмотрены отдельно. И в заключение предложена простая модель, описывающая единым образом разнородные факты, приведенные в главной части статьи.

I. ТИПЫ РЕАКЦИЙ РАСКРЫТИЯ ЦИКЛОВ

Среди полярных реакций раскрытия циклов (как это отмечалось еще Стирлингом, главным образом для насыщенных систем [1]) можно выделить два основных типа. В первом из них раскрытие цикла по связи Y—Z (схема 1а) сопровождается образованием новой связи между атомом бывшего кольца Y и некоторым внешним атомом W, который может быть первоначально как связан, так и не связан с циклом. Иницилирующая стадия процесса — смещение неподеленной пары с нуклеофильного *экзо*-атома W; прототипом этой реакции, следовательно, можно считать нуклеофильное замещение. Такой тип раскрытий будем условно называть *экзо-разрывом*.

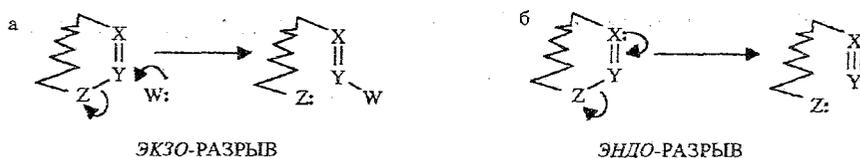


Схема 1. Типы процессов раскрытия циклов

Во втором типе раскрытия присутствия внешнего нуклеофила не требуется: раскрытие цикла по связи $Y-Z$ является следствием образования новой связи $X-Y$ между атомами бывшего кольца (схема 1б). Движущей силой процесса является смещение неподеленной пары, которая с необходимостью должна присутствовать на *эндо*-атоме X исходного цикла. Прототипом такой реакции можно считать процесс элиминирования. Этот тип раскрытий будем называть *эндо-разрывом*. Таким образом, наиболее общим уровнем классификации будем считать отнесение реакции раскрытия к *экзо*- либо *эндо*-типу. Ранее мы показали эффективность такой классификации применительно к раскрытиям моноциклических гетаренов [2].

При изложении материала будем пользоваться обозначениями, указывающими как на положение рвущейся связи, так и на направление разрыва, пометая стрелкой направление сдвига электронной пары. Так, на схеме 2 изображен простейший представитель рассматриваемого класса — индолизин. Под термином «раскрытие $5 \rightarrow 4$ » будем понимать процесс гетеролитического разрыва в скелете гетерозамещенного индолизина связи $4-5$, в результате которого электронная пара переходит на атом азота $N(4)$.

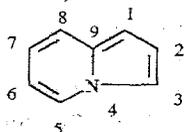


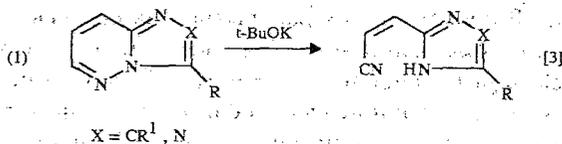
Схема 2

Ниже мы будем использовать индолизин в качестве единого прототипа как для наименования его гетероаналогов, так и для нумерации атомов в них, используя общепринятую нумерацию скелетных атомов, приведенную на схеме 2.

II. АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ СИСТЕМЫ (АЗА- И ПОЛИАЗАИНДОЛИЗИНЫ)

II. А. Раскрытие шестичленного кольца

Перед детальным обсуждением различных вариантов расщеплений циклов в азаиндолизинах мы считаем необходимым отметить одну интересную особенность этих реакций. Шестичленное кольцо таких бициклов крайне редко раскрывается по *эндо*-механизму, представленному выше на схеме 1б. Одним из немногих исключений является раскрытие 5-азапроизводных азаиндолизинов под действием сильных оснований (пример 1). В рамках используемой нами классификации данная реакция характеризуется как $5 \rightarrow 4$ *эндо*-раскрытие.

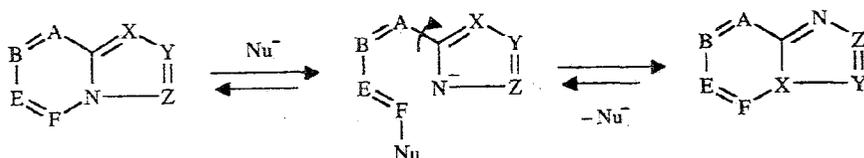


Причины, препятствующие протеканию *эндо*-разрывов шестичленных колец, будут рассмотрены при обсуждении теоретической модели,

описывающей процессы раскрытий аза- и гетерозамещенных индолизинов (раздел V). В настоящий момент мы лишь подчеркнем, что обсуждаемые ниже реакции раскрытий шестичленного кольца в бицикле будут относиться исключительно к экзо-процессам.

II. А. 1. Расщепление 5 → 4 с последующей рециклизацией

Большинство работ, посвященных раскрытию и перегруппировкам азаиндолизинов, описывают процесс экзо-разрыва связи 5 → 4. Одним из самых известных примеров этого типа раскрытия является перегруппировка Димрота, показанная на схеме 3. Она представляет собой расщепление связи 5—4 при атаке нуклеофила в положение 5 и образование новой связи 5—1 с замыканием нового шестичленного цикла. При наличии в раскрытой форме плоскости симметрии (проходящей через связь C(9)—А и азольный цикл) рециклизация может являться примером вырожденной перегруппировки.



С х е м а 3. Перегруппировка Димрота в ряду азаиндолизинов с экзо-разрывом 5 → 4

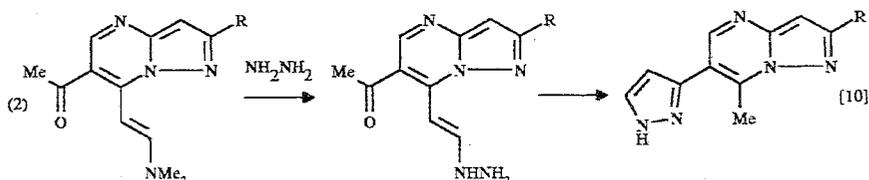
Зависимость легкости протекания этой перегруппировки от расположения гетероатомов и заместителей в бицикле была предметом обсуждения в ряде работ. Основные закономерности этой рециклизации суммированы в обзорах [4, 5]. Оказалось, что перегруппировка наиболее легко происходит при наличии аза- либо акцепторных заместителей в положениях 6 и 8 бицикла (т. е. в *meta*-положениях шестичленного кольца по отношению к мостиковому атому). Наибольшее влияние оказывает аза- либо акцепторный заместитель в положении 6. Так, например, в ряду мостиковых имидазоазинов (схема 3, X = N; Y, Z = C) алкилзамещенные имидазо[1,2-*a*]пиридины не подвергаются перегруппировке, в то время как для 6- либо 8-азазамещенных бициклов реакция протекает в достаточно мягких условиях. При этом 1,6-диазаиндолизины трансформируются более легко, чем 1,8-изомеры [4]. Присутствие 6- либо 8-нитрогруппы делает возможным протекание перегруппировки ядра имидазо[1,2-*a*]пиридинов [6]. Алкилзамещенные 1,7-диазаиндолизины, напротив, в реакцию не вступают.

Та же закономерность прослеживается в ряду мостиковых триазолоазинов (X, Y = N; Z = C), однако следует принять во внимание, что для этого ряда перегруппировка вообще протекает легче, чем в предыдущем случае. Так, содержащие триазольный фрагмент 1,2-диаза- и 1,2,7-триазаиндолизины (в отличие от имидазопроизводных) при длительном кипячении в водном растворе щелочи все же претерпевают трансформацию. В остальном ситуация аналогична рассмотренной выше: присутствие 6(8)-аза- либо акцепторных заместителей сильно смягчает условия перегруппировки [4]. Стоит отметить, что в данном ряду равновесие сильно смещено в сторону образования 1,3-диазапроизводных (X, Z = N; Y = C).

Реакцией, родственной перегруппировке Димрота, является трансформация индолизинов в индолы (по Косту—Сагитуллину), главное отличие которой — необратимый характер трансформации 6-членного пиридинового фрагмента в ядро бензола (см. обзоры [7—9]). Необходимым условием трансформации является наличие в положениях 6 или 8 нитрогруппы. Дополнительное присутствие в положении 3 нитроиндолизинов слабых акцепторов (например, ацильных групп) способствует перегруппировке, а наличие сильных (нитрогруппы) — затрудняет реакцию, препятствуя

заключительной циклизации раскрытой формы. Индолизины с акцепторами только в пятичленном кольце (1- либо 3-нитропроизводные) не вступают в рециклизацию, причем присутствия только слабых акцепторов в шестицичленном кольце (6(8)-ацетил или циано-группа) также недостаточно.

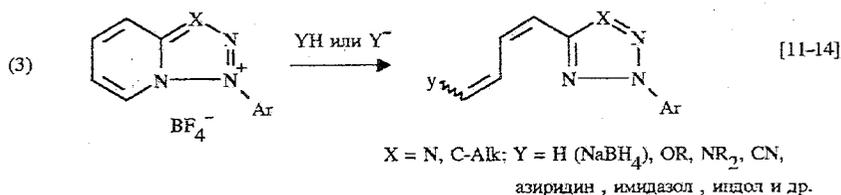
Другие (отличные от Димротовской) типы перегруппировок азаиндолизинов с экзо-раскрытием 5 → 4 на начальной стадии менее известны. Одним из таких альтернативных превращений является недавно обнаруженная рециклизация 3,8-диазаиндолизина в условиях гидразиолиза (пример 2). В данном случае разрыв 5 → 4 сопровождается замыканием ацетильного остатка в положении 6 на атом N(4).



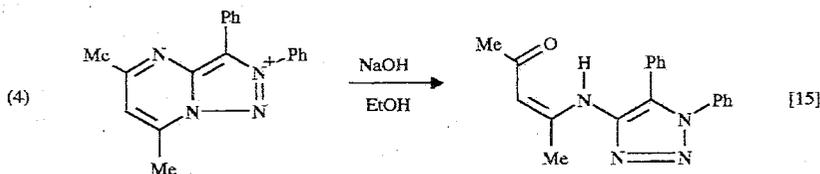
II. А. 2. Расщепление 5 → 4 бициклов с образованием моноциклов

В отличие от примеров, рассмотренных выше, в большинстве случаев после разрыва 5 → 4 образования нового цикла не происходит, а продуктом реакции является моноциклическая система. Причины этого могут быть следующие.

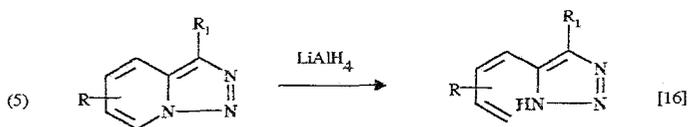
1) Субстратом реакции является катион; в ходе реакции, сопровождающейся разрывом 5 → 4, происходит погашение заряда. Наиболее изучены в этом отношении реакции катионов 1,2,3-триазаиндолизиния с нуклеофилами. При действии разнообразных реагентов (алкоголят-ионов, аминов, азотистых гетероциклов) происходит 5 → 4 расщепление кольца с образованием различных стереоизомеров 1,4-замещенных диенов (пример 3, X = N) [11—14]. Аналогичное раскрытие наблюдается в случае катионов 2,3-диазаиндолизиния (X = C—Me, C—Bu-*t*) [12].



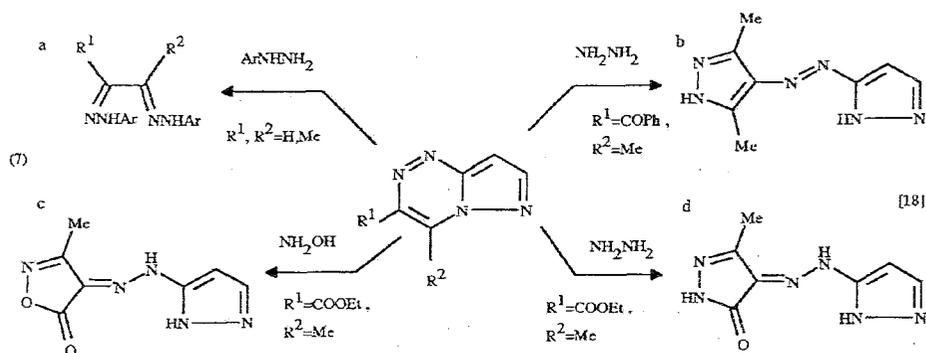
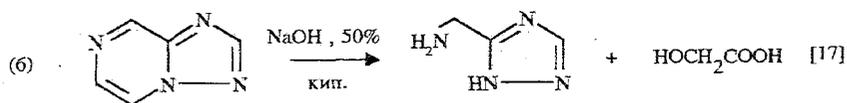
Подобное поведение субстрата наблюдалось и при раскрытии солей 2,3,8-триазаиндолизиния под действием щелочи (пример 4).



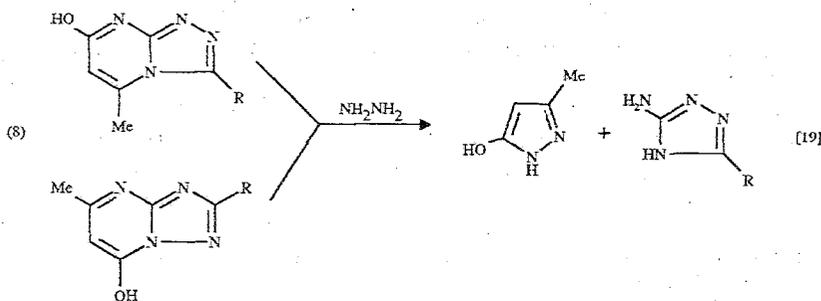
2) Реакция нуклеофильного замещения при тригональном атоме углерода C(5) происходит необратимо в силу специфических особенностей нуклеофила, например при гидридном восстановлении (пример 5).

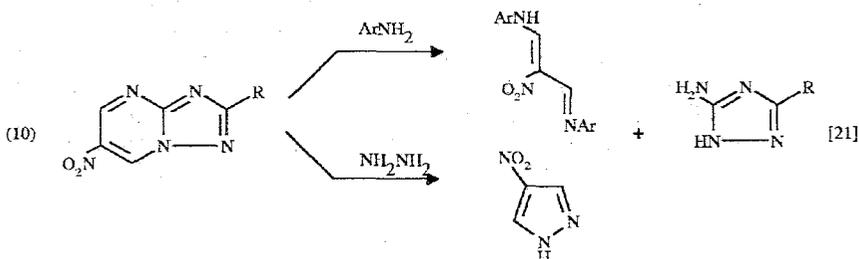
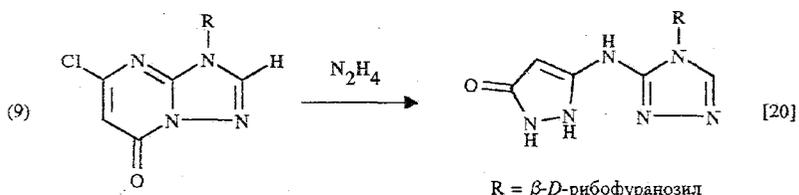


3) При азамещении в шестичленном кольце одновременно с разрывом 5—4 происходит расщепление другой связи с образованием более короткой цепи. Тип сопутствующего расщепления определяется положением азаместителя. Так, в 7-азамещенных бициклах, не содержащих гетероатомов в положениях 5 и 6, наиболее вероятным сопутствующим разрывом будет расщепление 6—7 (примеры 6, 7а). Стоит отметить, что при использовании бидентантных нуклеофилов и наличии в исходном гетероцикле экзо-заместителей, способных к конденсации, вместо сопутствующего разрыва может наблюдаться образование нового цикла (примеры 7б—д).

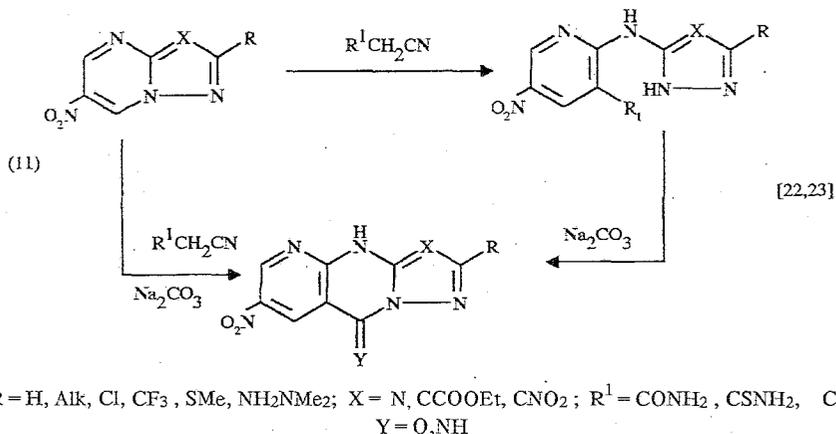


Сопутствующее расщепление 7—8 наиболее вероятно при взаимодействии нуклеофилов с 8-азамещенными бициклами. В результате реакции образуются аминоазолы и трехуглеродная цепь, замещенная по концевым положениям остатками нуклеофила. В случае бидентантного нуклеофила образуется новый гетероцикл (примеры 8—10).



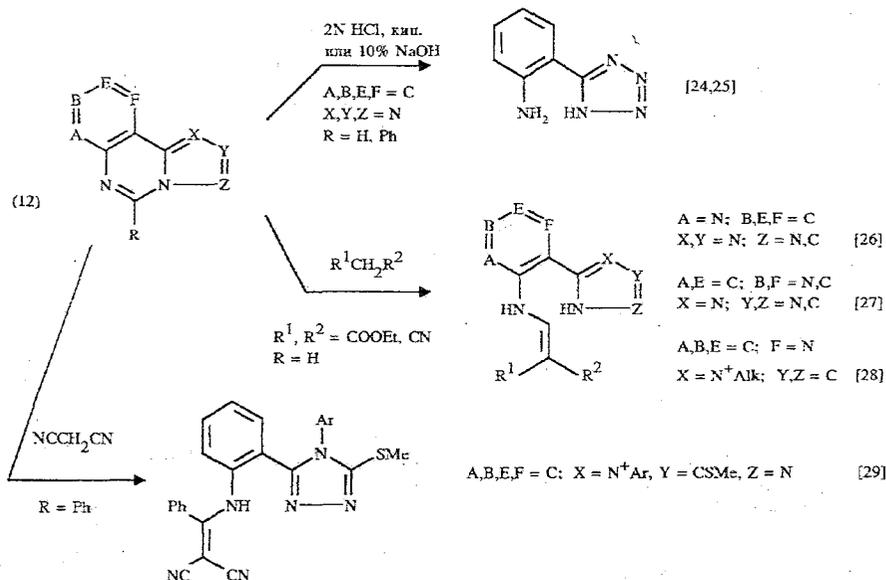


Подобная реакция протекает и при использовании в качестве бидентантных нуклеофилов производных малоновой кислоты. Образующийся продукт реакции легко замыкает цикл, что и было использовано в изящной перегруппировке, в ходе которой образуется трициклическая структура со встроенным четырехатомным блоком бывшего нуклеофила (пример 11):

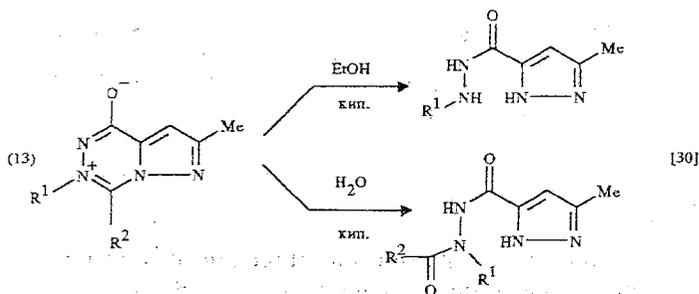


Вопрос о том, какое из расщеплений происходит в первую очередь, не всегда можно однозначно решить в пользу процесса 5 → 4. Так, для последней реакции (пример 11) исходя из структуры образующихся соединений можно предположить механизм, в соответствии с которым нуклеофильный центр реагента атакует атом С(7) и разрыв 7 → 8 происходит ранее или, по крайней мере, синхронно с разрывом 5 → 4.

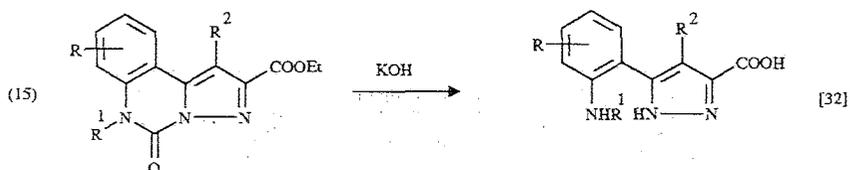
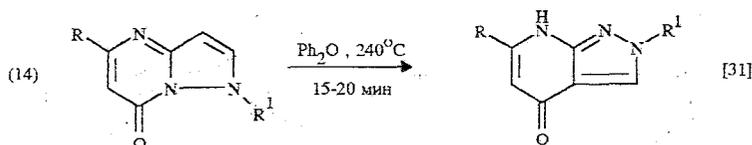
В ряду трициклических структур наиболее изучены реакции раскрытия под действием нуклеофилов для азолохиназолоинов и их азааналогов. При этом вместе с раскрытием 5 → 4 может наблюдаться сопутствующее расщепление 5 → 6 (пример 12). Стоит отметить, однако, что подобные разрывы связей происходят легко лишь при наличии трех либо четырех атомов азота в пятичленном ядре. Производные имидазохиназолоинов в аналогичных условиях не расщепляются; для раскрытия требуется кватернизация атома N(1) пятичленного кольца [28]. Авторы объясняют этот факт слабой способностью имидазольного ядра оттягивать электронную плотность.

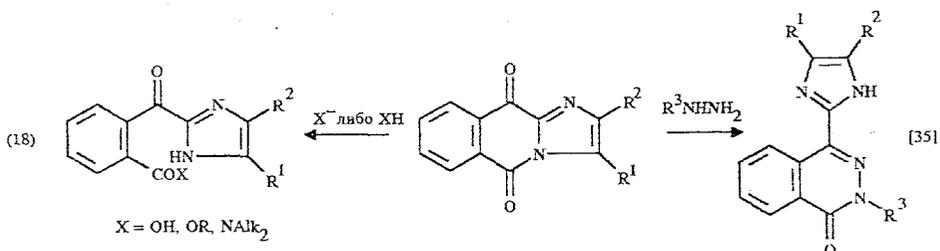
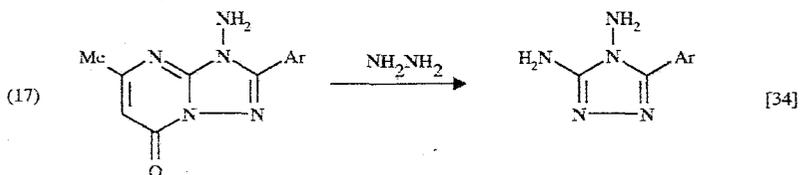
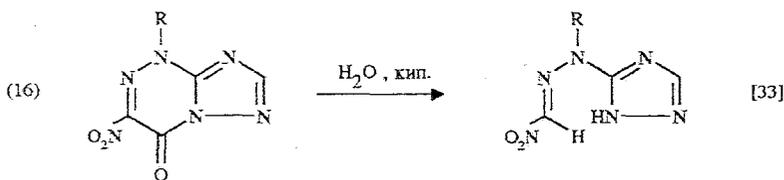


Таким образом, наличие гетероатома в положении 6 способствует как 5 → 4 раскрытию, так и сопутствующему разрыву 5 → 6. Этот факт можно проиллюстрировать и на примере раскрытия мезоионного пиразолотриазина в условиях гидролиза либо под действием спирта (пример 13).

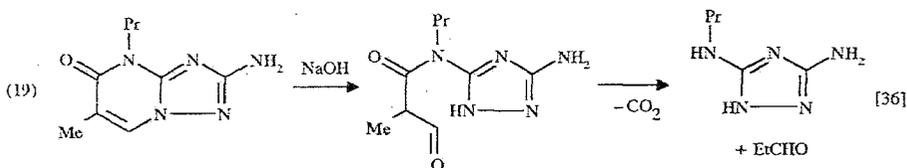


Кроме того, процесс разрыва 5 → 4 сильно облегчается, если связь 5—4 является амидной, т. е. в ряду 5-оксопроизводных азаиндолизинов. Некоторые реакции подобных три- и бициклических субстратов представлены примерами 14—18. В зависимости от строения и условий эксперимента продукты расщепления могут снова циклизироваться по типу перегруппировки Димрота (пример 14) либо подвергаться дальнейшей деструкции (примеры 15—17).



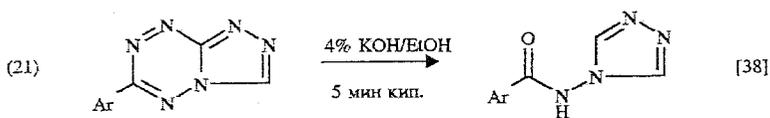
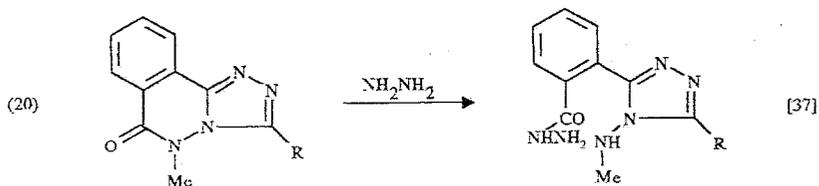


Интересно отметить, что в некоторых случаях наличие оксогруппы в положении 7 бицикла также способствует раскрытию 5 → 4 (пример 19):

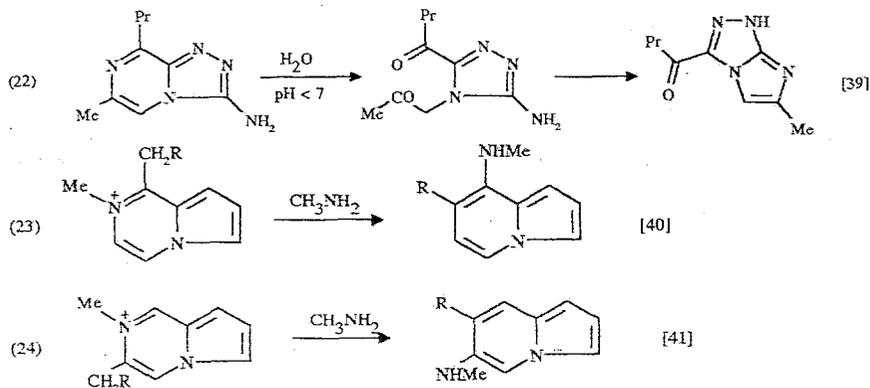


П. А. 3. Реакции раскрытия шестичленного кольца, не сопровождающиеся расщеплением 5 → 4

Альтернативные варианты разрыва связей шестичленного кольца, не сопровождающиеся расщеплением 5 → 4, встречаются достаточно редко. Необходимым условием этого является наличие гетероатомов в положении 5 либо 7. Результатом такого строения субстрата могут быть, например, раскрытия 6 → 5 (пример 20) и 6 → 7 (пример 21).



Протомирование (пример 22) либо кватернизация (примеры 23, 24) по этим положениям также способствуют альтернативным видам раскрытий. Так, превращение кватернизованных 7-азаиндолизинов в индолизины является следствием первоначального расщепления 6 → 7 (пример 23) либо 8 → 7 (пример 24) с последующей рециклизацией.

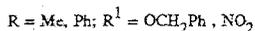
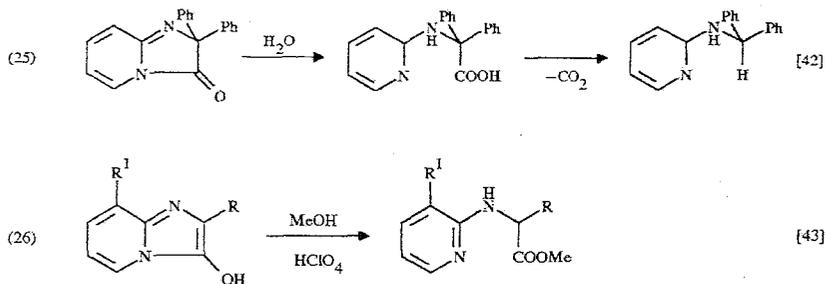


II. Б. Раскрытие пятичленного кольца

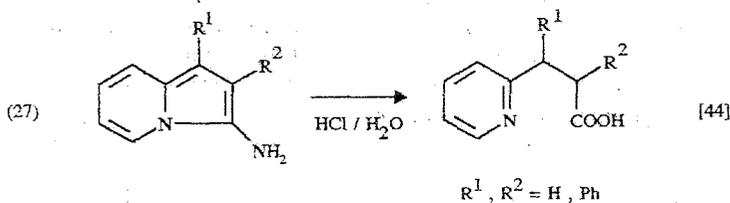
Подобно тому, как для раскрытий шестичленного кольца бицикла наиболее характерно расщепление 5 → 4, так и в случае раскрытий пятичленного кольца азаиндолизинов чаще всего происходит расщепление связи, примыкающей к мостиковому атому азота, то есть расщепление 3 → 4. При этом, однако, в отличие от раскрытий шестичленной части бицикла, равным образом часто встречаются и экзо-, и эндо-типы расщеплений.

II. Б. 1. Расщепление по 3 → 4 экзо-типу

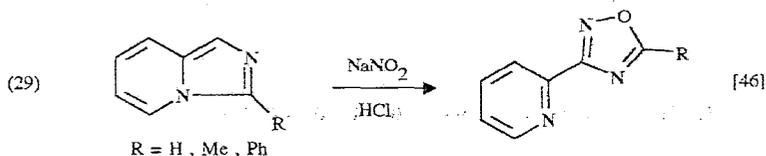
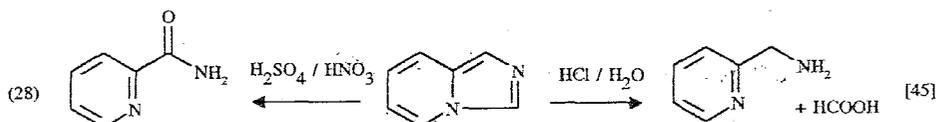
Экзо-раскрытия, как и в случае шестичленного кольца, легко происходят, если центр субстрата, подвергающийся нуклеофильной атаке, содержит донорный (оксо-) заместитель. Так, 3-гидрокси(оксо)имидазо[1,2-а]пиридины под действием нуклеофилов быстро расщепляют пятичленный цикл по связи 3—4 с образованием пиридинового ядра (примеры 25, 26):



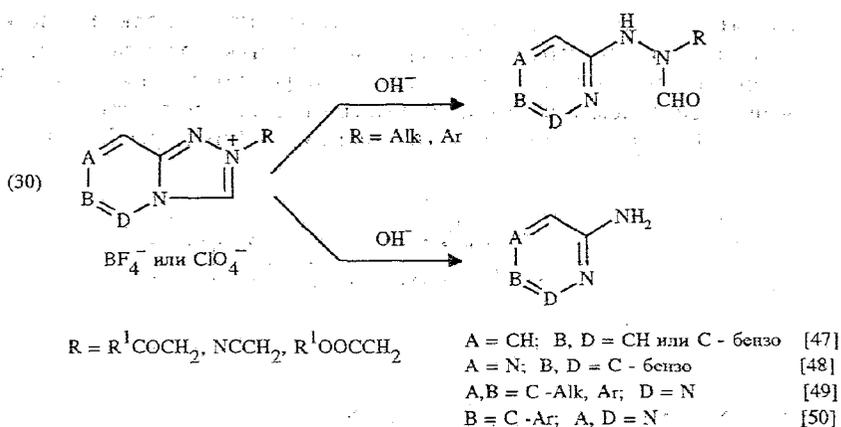
Аналогичное раскрытие наблюдается при гидролизе 3-аминоиндолизинов (пример 27).



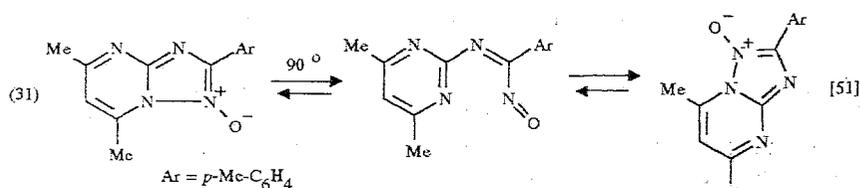
В случае же имидазо[1,5-*a*]пиридинов (2-азаиндолизинов) дополнительной активации положения 3 донорным заместителем не требуется. В кислой среде гидролиз подобных структур происходит достаточно легко (пример 28). Кроме того, при диазотировании этих субстратов наблюдается образование 3-(α -пиридил)-1,2,4-оксадиазолов (пример 29).



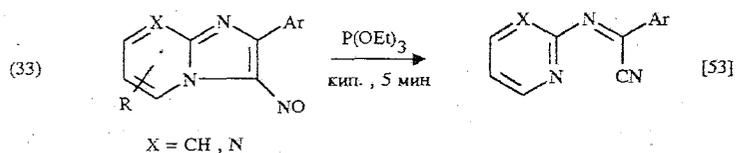
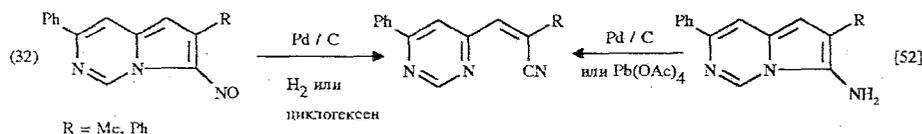
Кватернизация по атому азота в положении 2 также активует азаиндолизины по отношению к 3 — 4 экзо-раскрытию. Так, соли кватернизованных подобным образом 1,2,4-триазолоазиниев легко раскрываются под действием щелочей с образованием альдегидов или, в некоторых случаях, аминоазинов (пример 30).



Интересным случаем 3 — 4 экзо-расщепления можно также считать изученное методом ЯМР равновесное раскрытие при повышенной температуре замещенного 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-3-оксида (пример 31):



Приведенные выше примеры показывают, что наличие 3-донорного(оксо) либо 2-азазаместителя способствует 3 → 4 экзо-раскрытию. Существует, однако, другой процесс расщепления пятичленного кольца, который формально можно отнести к 3 → 4 экзо-типу, но который, тем не менее, не является результатом нуклеофильного замещения. Он представляет собой дезоксигенирование 3-нитропроизводных азаиндолизина (примеры 32, 33). В этом случае определенный характер замещения в субстрате, способствующий 3 → 4 экзо-разрыву под действием нуклеофилов, не играет, по-видимому, определяющую роль.



Полагают, что в этом случае реакция протекает через образование нитрена в положении 3 бицикла (схема 4). Для моноядерных пятичленных гетероциклов такие процессы раскрытия кольца при наличии карбенового или нитренового центра в α-положении к рвущейся связи хорошо известны (обзоры [54, 55]).

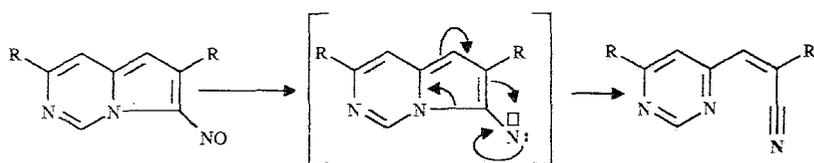
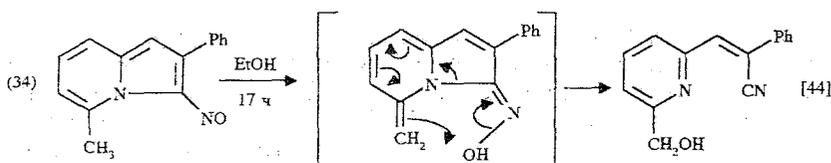


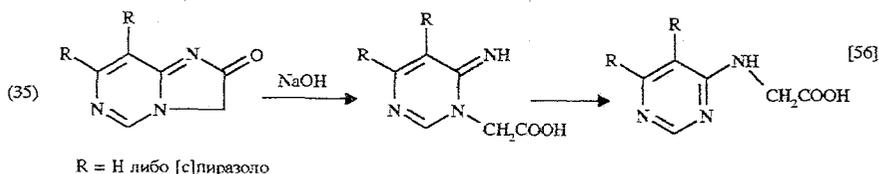
Схема 4

Интересно отметить, что для 3-нитрозо-5-метилиндолизина в условиях этанолиза наблюдается, как полагают, внутримолекулярное окисление метильного заместителя в положении 5. И в этом случае процесс можно представить как 3 → 4 экзо-разрыв (пример 34).

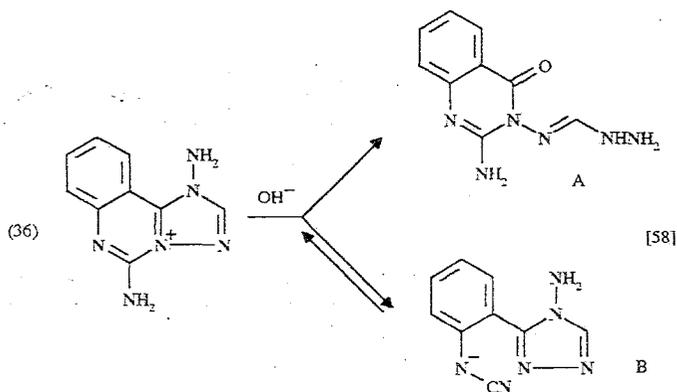


II. Б. 2. Альтернативные (2 → 1 и 9 → 1) варианты экзо-раскрытия пятичленного кольца

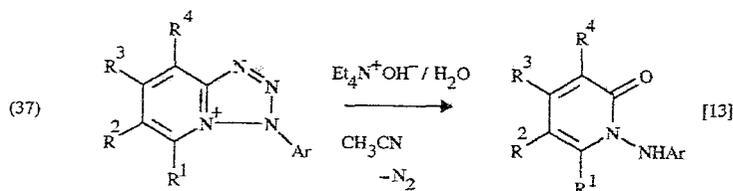
Другие варианты экзо-раскрытия пятичленного кольца могут наблюдаться при донорном (например, оксо-) заместителе в положении 2 бицикла и наличии гетероатома в положении 1. При таком строении субстрата под действием нуклеофилов возможен экзо-разрыв по типу 2 → 1. С этой точки зрения была проинтерпретирована реакция образования N-(4-пиримидил)глицина при щелочном расщеплении имидазо[1,2-с]пиримидин-2-онов (пример 35). Первой стадией, согласно интерпретации авторов работы [56], является 2 → 1 экзо-раскрытие циклической системы, второй — перегруппировка Димрота в пиримидиновом ядре.



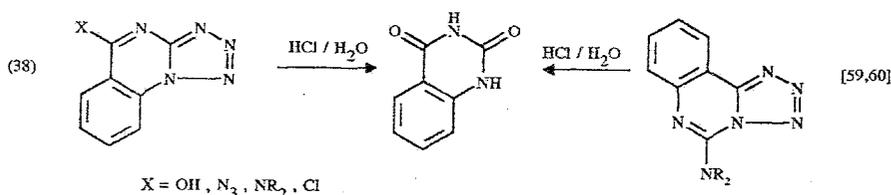
Другой возможный тип раскрытия пятичленного кольца, расщепление 9 → 1, в ряду азаиндолизинов также наблюдался достаточно редко. Заметим в этой связи, что существует единичное (никем не подтвержденное и не опровергнутое) наблюдение Чичибабина о том, что соли 1-азаиндолизинов раскрывают имидазольный цикл под действием щелочей [57]. Напротив, при действии нуклеофилов на 1-азазамещенные субстраты, содержащие дополнительные атомы азота в бицикле, в большинстве случаев отмечается раскрытие 5 → 4. Если же 9 → 1 разрыв и происходит, то конкурентное 5 → 4 расщепление зачастую его сопровождает. Так, при кинетических исследованиях щелочного гидролиза замещенного 1,2,4-триазоло[1,5-с]хи-назолина (пример 36) вместе с образованием продукта раскрытия 9 → 1 (А), который и был выделен в результате реакции, установлено обратимое образование аниона (В) вследствие 5 → 4 расщепления шестичленного кольца.



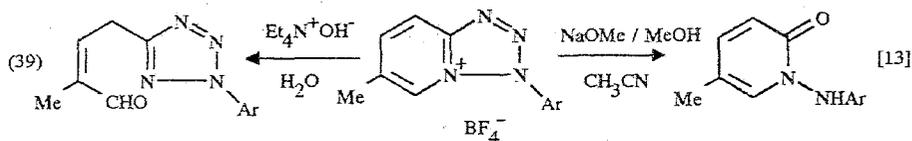
Кроме того, было обнаружено, что бензопроизводные 3-арилтетразоло[1,5-а]пиримидиниев, в отличие от неаннелированных аналогов, изученных в ранних работах (пример 3), под действием щелочей подвергаются 9 → 1 раскрытию с выбросом молекулы азота (пример 37). Ранее подобный тип расщепления наблюдался при кислотном гидролизе различных тетразолохиназолинов (пример 38).



а: $R^1, R^2 = \text{бензо}$; $R^3, R^4 = \text{H}$. б: $R^3, R^4 = \text{бензо}$; $R^2 = \text{Br}$, $R^1 = \text{H}$. в: R^1, R^2 и $R^3, R^4 = \text{бензо}$.



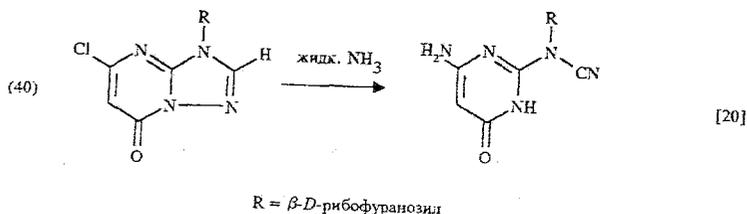
Этот факт побудил авторов работы [13] пересмотреть ранее полученные результаты по раскрытию бициклических субстратов. Действительно, оказалось, что в различных реакционных условиях может происходить преимущественно как $5 \rightarrow 4$, так и $9 \rightarrow 1$ расщепление. Наиболее убедительные доказательства подобной амбивалентной реакционной способности были получены для 6-метилпроизводного (пример 39).

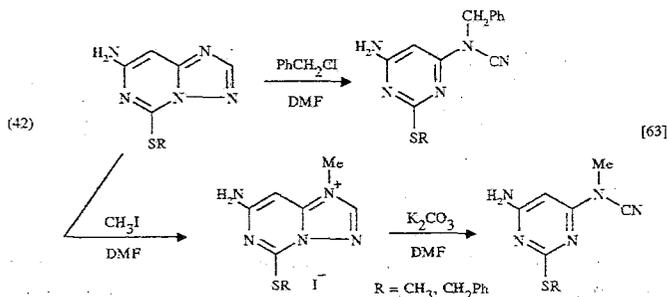
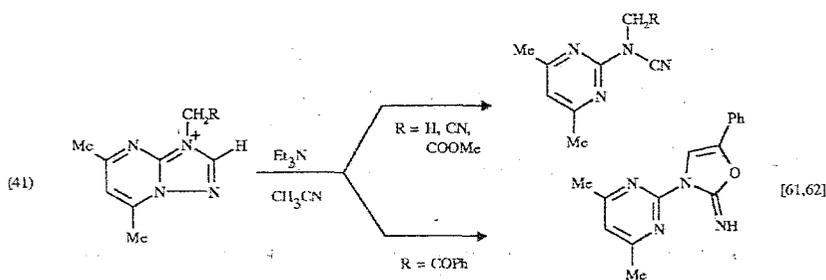


П. Б. 3. Эндо-раскрытия 3 — 4 пятичленного кольца в азаиндолизинах

Основным отличием реакционной способности пятичленного кольца азаиндолизинов от шестичленной части гетероцикла является способность к *эндо*-разрыву цикла [2]. Напомним, что в этом случае движущей силой разрыва является превращение неподеленной пары на *эндо*-атоме кольца в новую связь между атомами бывшего цикла (схема 1б). Для моноциклических пятичленных гетероциклов подобные реакции не являются редкостью (обзор [54]) и неудивительно, что данный тип расщепления встречается и среди реакций раскрытия азаиндолизинов.

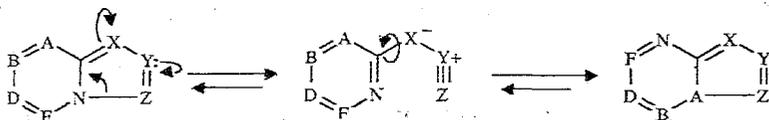
Наиболее часто среди рассматриваемых структур встречается *эндо*-разрыв по типу 3 — 4. Так, производные 1,3,4-триазолоазинов, не замещенные в положении 2, легко подвергаются 3 — 4 *эндо*-расщеплению под действием оснований (примеры 40—42). В случае 2-алкилпроизводных раскрытие не происходит [62].





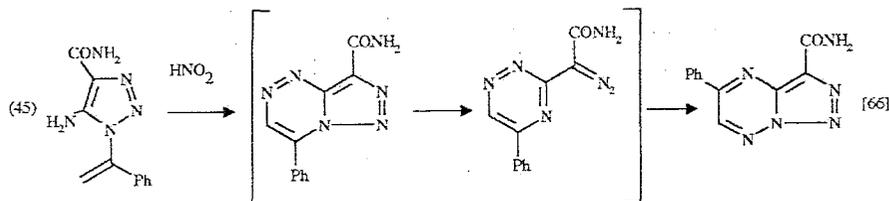
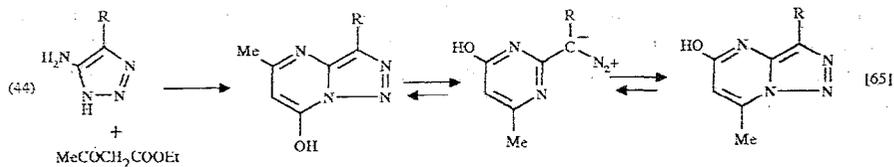
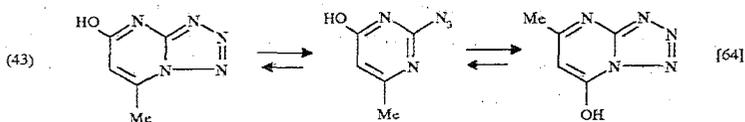
Кроме того, в положении 2 бицикла может находиться атом азота с неподеленной парой. Наиболее известным примером 3 → 4 *эндо*-раскрытия таких структур является азидотетразольное равновесие, наблюдаемое для различных тетразолоазинов (см., например, [5 D]).

В случае же 8-азазамещенных структур 3 → 4 *эндо*-раскрытие может являться первой стадией различных перегруппировок типа Димрота на пятичленном ядре согласно схеме 5:

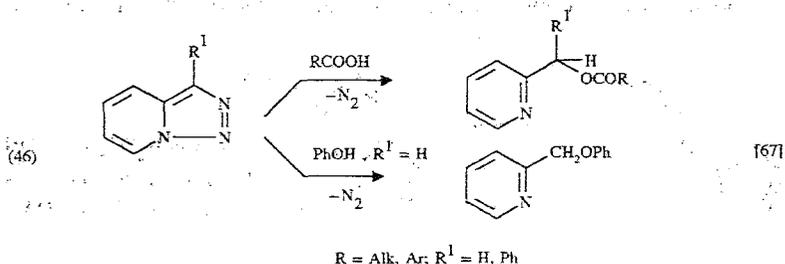


С х е м а 5. Перегруппировка Димрота пятичленного фрагмента азайндолизинов с раскрытием 3 — 4

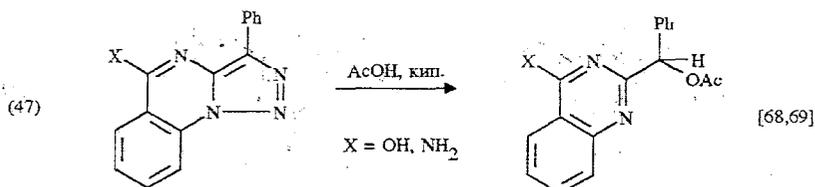
Таким образом происходят перегруппировки некоторых тетразоло- и триазолоазинов (примеры 43—45). Отметим, что выход продукта перегруппировки триазольных производных достаточно высок, если в положении 1 находится акцепторный заместитель [65].



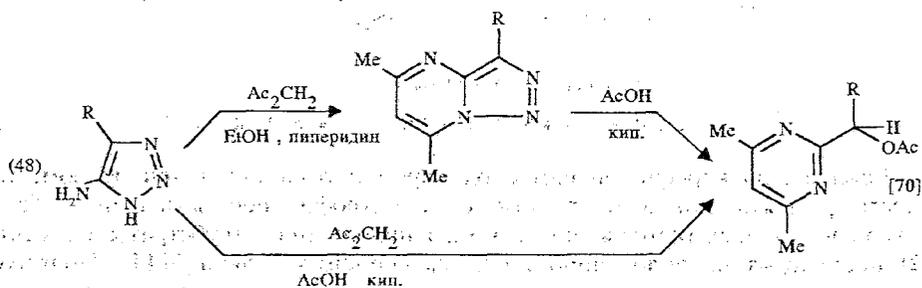
Кроме того, *эндо*-разрыв 3—4 является, по-видимому, основной стадией широкого ряда реакций 1,2,3-триазолоазинов (производных 2,3-дизаиндолизинов) с электрофилами с выбросом молекулярного азота. Одним из первых примеров подобных процессов оказалось взаимодействие 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]пиридинов с карбоновыми кислотами [67]. При этом отмечалось, что элиминирование азота сопровождается достаточно экзотическим 1,1-присоединением реагента, в котором роль электрофила выполняет протон, а нуклеофила — анион кислоты. Примечательно, что подобная реакция происходила и под действием фенола, проявляющего и кислотные, и нуклеофильные свойства (пример 46):



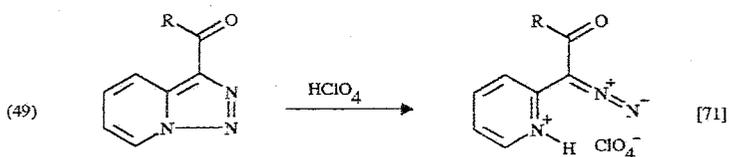
Аналогичные реакции наблюдались и для ряда трициклических субстратов. Так, производные 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]хиназолинов при кипячении в уксусной кислоте также разлагались с выделением азота (пример 47):



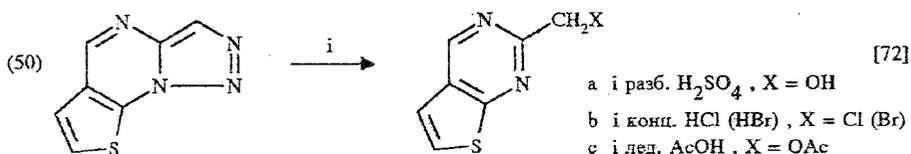
Подобная реакция замещенных 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов послужила основой для «one-pot» синтеза пиримидинового ядра из триазольного (пример 48, R = Ph). Интересно отметить, однако, тот факт, что при наличии акцепторного заместителя в положении 1 (пример 48, R = CONH₂) реакции раскрытия с выделением азота не происходило.



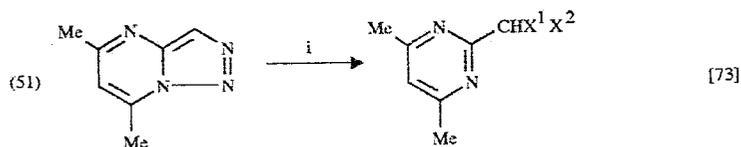
Несмотря на синтетическую значимость такого типа реакций, по поводу их механизма не существовало единого мнения. Так, по данным ИК спектров, перхлораты 1-COR-замещенных 2,3-дизаиндолизинов существуют в виде катионной диазо-формы (пример 49):



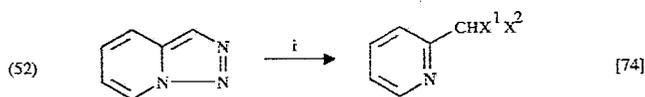
В этой связи предполагалось, что реакции типа 46—48 протекают через раскрытый диазоинтермедиат. Тем не менее, при изучении механизма реакций тиенотриазолопиримидинов с кислотами (пример 50) раскрытой диазо-формы обнаружено не было (спектр ПМР в H_2SO_4), вследствие чего более вероятной была признана прямая атака нуклеофила по положению 1 протонированного гетероцикла без предварительного разрыва связи 3—4.



Одновременно с этим изучались реакции 2,3-диазаиндолизинов со стандартными электрофильными реагентами. Оказалось, что при действии электрофилов, не являющихся сильными электроноакцепторами (галогены и др.), так же легко происходит 1,1-присоединение с выбросом молекулы азота (примеры 51, 52):



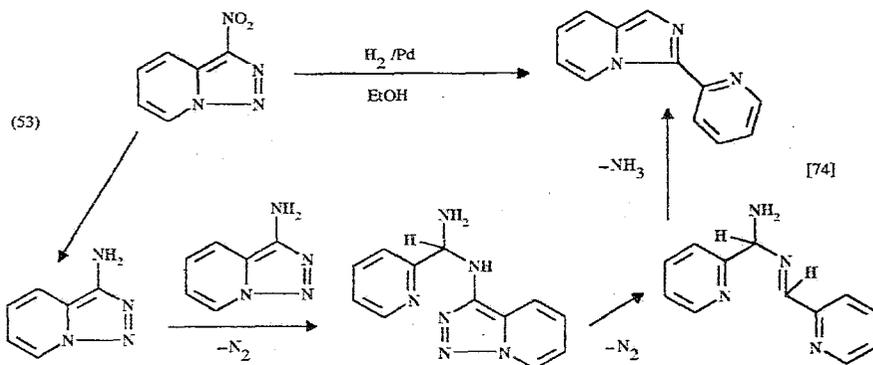
- a i бромсукцинимид, $\text{X}^1=\text{X}^2=\text{Br}$
b i хлорсукцинимид, $\text{X}^1=\text{X}^2=\text{Cl}$
c i ICl, $\text{X}^1=\text{I}$, $\text{X}^2=\text{Cl}$
d i Br_2/EtOH , X^1 и $\text{X}^2 = \text{Br}$ или OEt



- a i Cl_2 или Br_2 , $\text{X}^1=\text{X}^2=\text{Cl}$ или Br
b i $\text{Hg}(\text{OCOR})_2/\text{RCOOH}$, $\text{X}^1 = \text{HgOCOR}$, $\text{X}^2 = \text{OCOR}$, R = Me, Et

Если же электрофил является одновременно сильным акцептором, то вместо разрыва цикла идет обычное электрофильное замещение. Так, нитрование и формилирование 2,3-диазаиндолизинов (субстраты реакции 52) происходит по положению 1 без расщепления кольца [74]. Поэтому предполагалось, что наличие сильной электроноакцепторной группы в положении 1 бицикла способствует стабилизации раскрытого диазоинтермедиата, который, вследствие этого, не разлагается дальше и может циклизироваться обратно в закрытую форму (см. также примеры 48 ($\text{R} = \text{CONH}_2$) и 49). Если же в положении 1 нет сильного акцептора, то легко происходит элиминирование азота и реакция представляет собой 1,1-присоединение (примеры 46—48, 50—52).

С этой же точки зрения был объяснен и факт образования 3-(α -пиридил)имидазо[1,5-*a*]пиридина при восстановлении 1-нитро-2,3-дизаиндолизина (пример 53). Наиболее вероятной представляется димеризация образующегося 1-аминопроизводного с выбросом двух молекул азота и аммиака:



Таким образом, для реакций 2,3-дизаиндолизинов с электрофилами с выбросом молекулярного азота был предложен механизм [16], включающий присоединение электрофила по положению 1 и 3 \rightarrow 4 *эндо*-раскрытие бицикла (схема б):

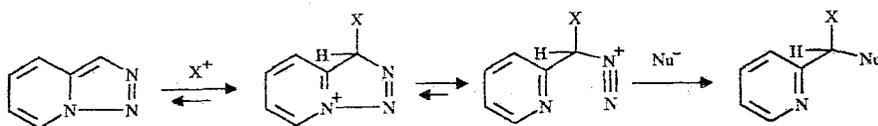
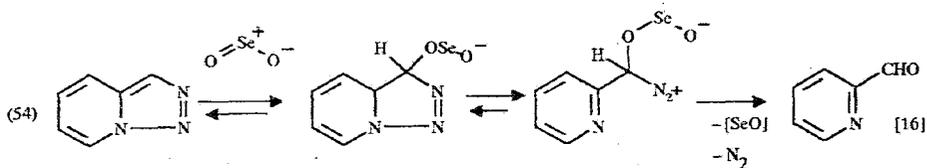
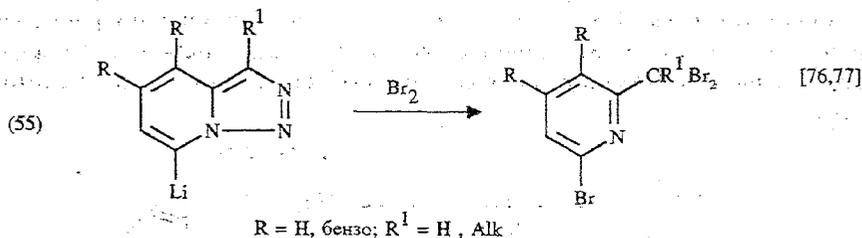


Схема б. *Эндо*-разрыв связи 3—4 при реакции 2,3-дизаиндолизинов с электрофилами

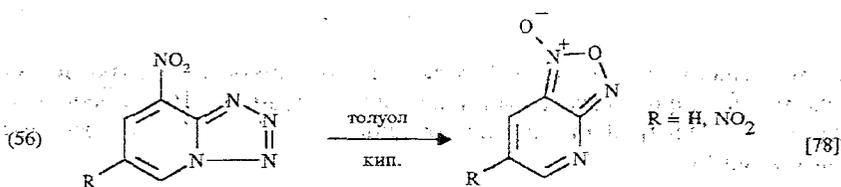
Авторы работы [16] считают также, что подобный механизм осуществляется и при окислении этих субстратов под действием SeO_2 (пример 54):



Аналогичные реакции расщепления бензоаналогов — триазолохинолинов и триазолоизохинолинов — под действием электрофилов рассмотрены в работах [16, 75]. Интересно отметить поведение литированных триазолопиридинов и триазолоизохинолинов. В отсутствие сильного акцептора в положении 1 действие брома приводит не только к обмену лития на галоген, но и к расщеплению триазольного цикла с образованием дибромпроизводного (пример 55):

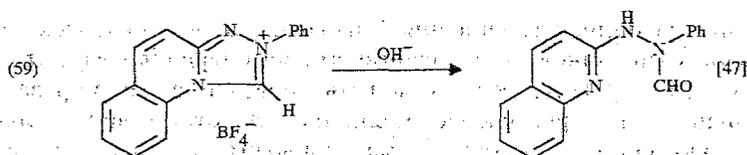
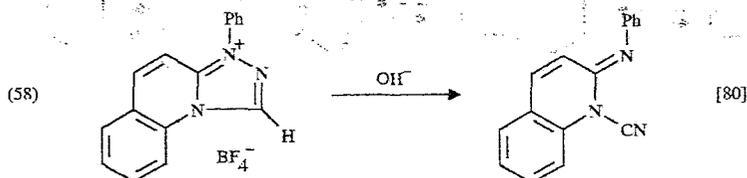
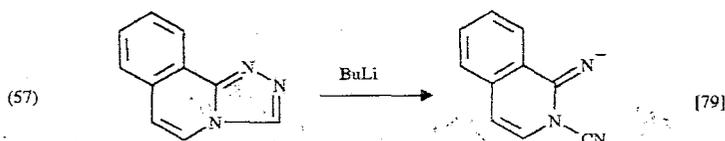


Таким образом, 3 → 4 *эндо*-раскрытие является существенной частью химии азаиндолизинов и основной стадией разнообразных трансформаций. Кроме того, оно, по-видимому, определяет протекание некоторых перегруппировок под действием формально нуклеофильного центра. Примером может служить редиклизация 8-нитротетразолопиридинов в конденсированные фуразаны, где формальным нуклеофильным центром служит кислород нитрогруппы (пример 56):



П. Б. 4. Другие типы *эндо*-раскрытий пятичленного кольца

Варианты других типов *эндо*-раскрытий пятичленного кольца азаиндолизинов менее известны. Так, *эндо*-разрыв 2 → 1 может происходить в ряду 1,2,4-триазолоазинов при действии оснований (примеры 57, 58). Здесь стоит отметить существенную роль расположения кватернизованного центра. Один и тот же субстрат, в зависимости от положения центра кватернизации, может подвергаться как 2 → 1 *эндо*-расщеплению (пример 57), так и 3 → 4 *экзо*-расщеплению (пример 59).



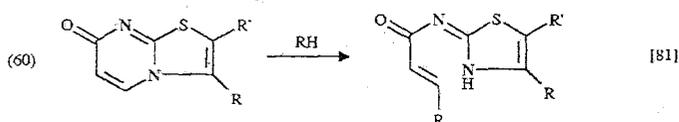
III. РАСКРЫТИЯ ТИА- И ОКСАПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛИЗИНОВ

III. А. 1-Тиа- и 1-оксапроизводные индолизинов

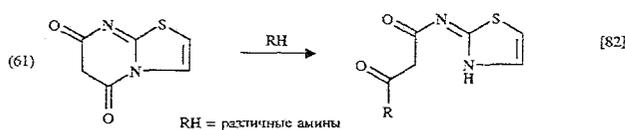
Присутствие в скелете молекулы азаиндолизина кислорода либо серы в качестве дополнительных гетероатомов может существенно изменить характер расщепления структуры. Так, при наличии серы либо кислорода в положении 1 наряду с обычными для азаиндолизинов $5 \rightarrow 4$ и $3 \rightarrow 4$ раскрытия возможны разрывы $9 \rightarrow 1$ и $2 \rightarrow 1$. Эти четыре типа расщепления кольца зачастую конкурируют между собой, приводя к смеси продуктов реакции. В этом случае даже незначительные изменения в структуре субстрата могут стать определяющими для селективности раскрытий.

III. А. 1. Конкурентные раскрытия в ряду 1-тиапроизводных азаиндолизинов

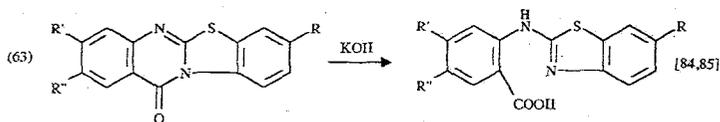
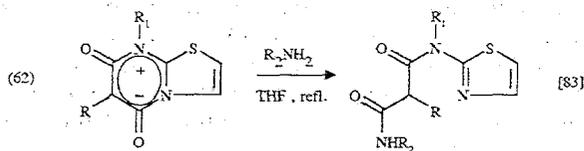
При наличии оксозаместителей в положениях 5 и 7 в ряду 1-тиапроизводных (как и в случае азаиндолизинов) существенно повышается вероятность *экзо*-раскрытия $5 \rightarrow 4$. (При этом, однако, желательно, чтобы в пятичленном кольце отсутствовала возможность его *эндо*-раскрытия.) Такой тип *экзо*-расщепления $5 \rightarrow 4$ представлен примерами 60—63.



R, R' = H, бензо; R = EtNH, BuNH, морфолино

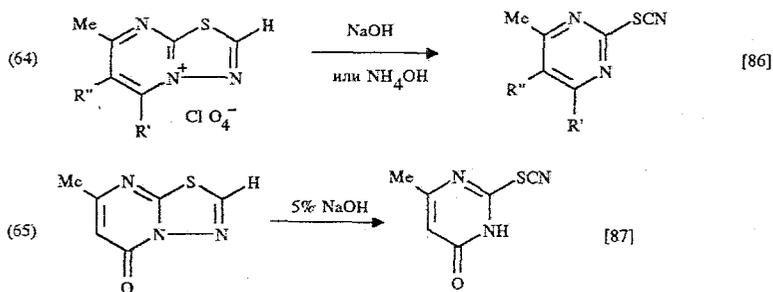


RH = различные амины

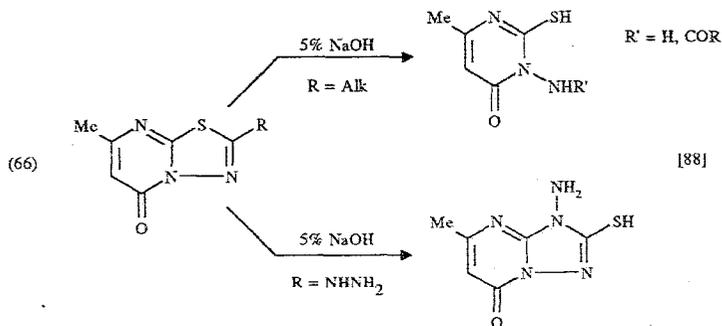


В большинстве случаев, тем не менее, идет раскрытие пятичленного кольца. При этом наиболее вероятными процессами являются *эндо*-разрыв по типу $3 \rightarrow 4$ (*экзо*-разрыв $3 \rightarrow 4$ для 1-тиа- и 1-оксаазаиндолизинов мало характерен) и *экзо*-разрывы $9 \rightarrow 1$ и $2 \rightarrow 1$. В этом отношении показательно расщепление субстратов, содержащих в качестве пятичленного фрагмента 1,3,4-тиадиазол. При отсутствии заместителя в положении 2 бицикла под действием оснований в мягких условиях происходит расщепление связи N—N и образование роданозамещенного шестичленного кольца (примеры 64, 65). Заметим, что *эндо*-раскрытие в примере 65 происходит даже при

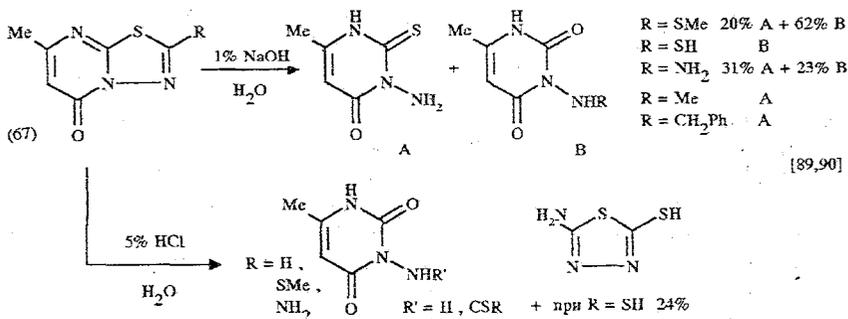
наличии 5-оксо-группы. Было показано также [86], что соли триазаолопиридиния раскрываются под действием более слабых оснований, чем нейтральные субстраты.



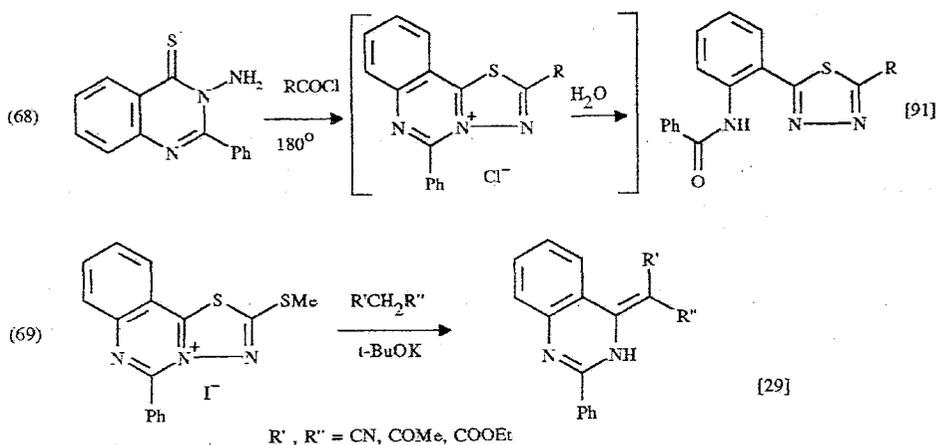
Авторы работы [88], однако, в тех же реакционных условиях наблюдали для субстрата примера 65 образование 6-метилтиоурацила, объясняя этот факт гидролизом тиоцианата. Продукт *эндо*-раскрытия, по их наблюдениям, получался под действием жидкого аммиака. При наличии же 2-алкильного заместителя под действием водной щелочи происходило 2 → 1 расщепление также с образованием производных 6-метилтиоурацилов (пример 66). 2-Гидразинозамещенный бицикл в тех же условиях подвергался перегруппировке, первой стадией которой является, по-видимому, расщепление 9 → 1.



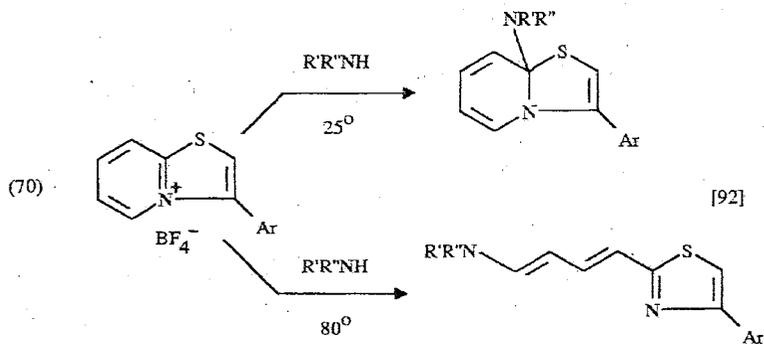
Детальное изучение различных возможностей расщепления замещенных 1,3,4-триазаоло[3,2-*a*]пиримидин-5-онов под действием как щелочных, так и кислотных реагентов проведено в работах [89, 90]. При этом показано, что при щелочном раскрытии могут наблюдаться как 2 → 1 (A), так и 9 → 1 (B) разрывы (пример 67). Соотношение получаемых раскрытых форм определяется природой заместителя в положении 2. При кислотном расщеплении происходит, в основном, 9 → 1 разрыв, который в случае 2-SH-производного сопровождается 5 → 4 (а также 7 → 8) раскрытием с образованием пятичленного кольца.

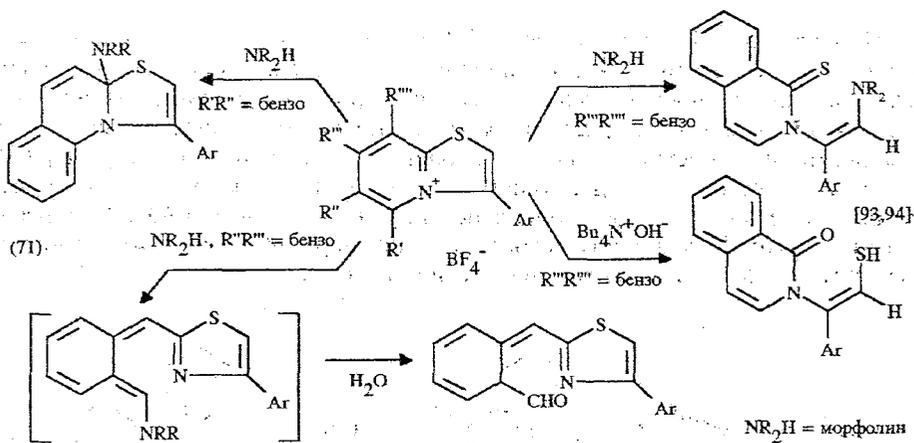


Производные 1,3,4-тиадиазоло[3,2-с]хиназолиниев также способны к раскрытию как шести-, так и пятичленного цикла в зависимости от условий реакции. Так, данные субстраты (образуясь при конденсации 3-амино-4-хиназолинтионов с ацилхлоридами) расщепляют шестичленное кольцо по 5 → 4 экзо-типу под действием воды, выделяющейся в ходе реакции (пример 68). В то же время, под действием С-нуклеофилов может происходить расщепление пятичленного кольца по типу 9 → 1 (пример 69). Интересно отметить, что 1-азааналоги субстратов примера 69 в тех же условиях подвергаются 5 → 4 раскрытию (см. выше пример 12).

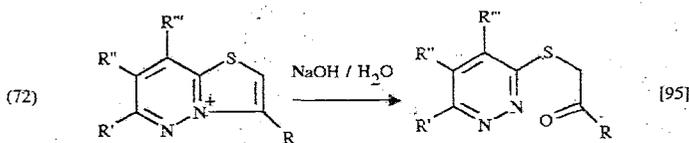


Неожиданные варианты альтернативных раскрытий колец были найдены в ряду простейших 1-тиаиндолизинов — тиазоло[3,2-а]пиридиновых катионов и их бензопроизводных. Так, при действии вторичных циклических аминов на соли бициклических катионов в зависимости от реакционных условий происходила либо атака в мостиковое положение с образованием аддукта, либо раскрытие 5 → 4 (пример 70). При действии нуклеофильных реагентов на трициклические бензопроизводные (пример 71) также наблюдалось различное протекание реакции в зависимости от строения субстрата. 5,6-Бензопроизводное, например, образует с морфолином стабильный 9-аддукт, в то время как при действии этого амина на 7,8-аналог обнаружено 2 → 1 раскрытие. Интересно, что если нуклеофилом является гидроксид-ион, то в случае 7,8-бензопроизводного наблюдается 9 → 1 расщепление. Реакция 6,7-аннелированного бицикла с морфолином также протекает нестандартно: продукт раскрытия 5 → 4 неустойчив и после добавления воды из реакционной смеси выделяется альдегид.



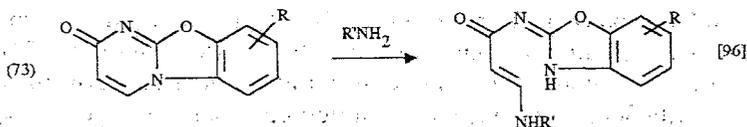


В этом отношении интересно отметить, что в случае производных тиазоло[3,2-*b*]пирозиниевых солей наблюдается, согласно данным работы [95], малохарактерное для класса 1-тиазаиндолизинов 3 → 4 экзо-раскрытие (пример 72).

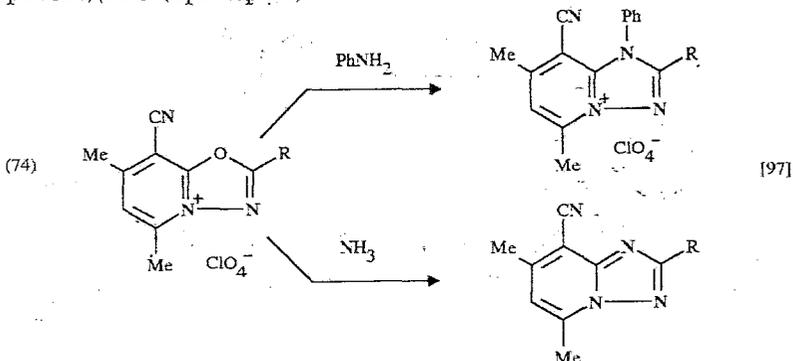


III. А. 2. Расщепления колец в 1-оксаазаиндолизинах

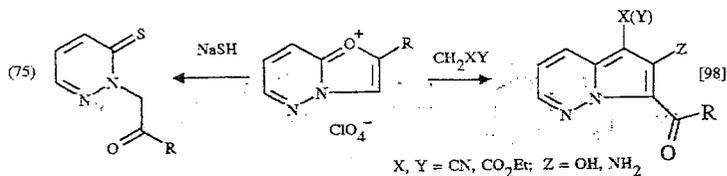
Расщепление циклов в 1-оксаазаиндолизинах также протекает неоднозначно. Как и в случае аза- и тиааналогов, активирующие заместители (например, оксо-группа) в шестичленном кольце могут способствовать 5 → 4 раскрытию (пример 73).



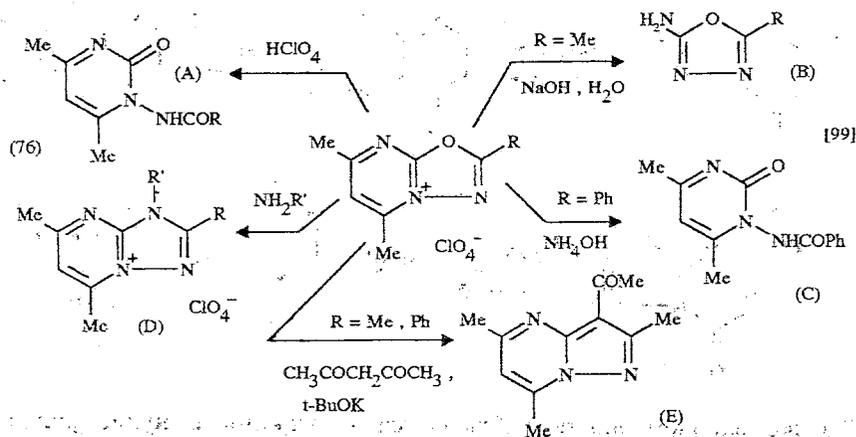
Реализации 2 → 1 экзо-раскрытия пятичленного кольца способствует донорный заместитель в положении 2, например оксо-группа. Основным же типом расщепления подобных структур является, по-видимому, разрыв 9 → 1, хотя в ряде случаев (завершающихся рециклизацией с включением внешнего нуклеофила) трудно различить раскрытия 9 → 1 и 2 → 1 по конечной структуре продуктов реакции. Так, например, соли 1,3,4-оксадиазоло[3,2-*a*]пиридиниев под действием аминов или аммиака рециклизуются в 1-азапроизводные (пример 74):



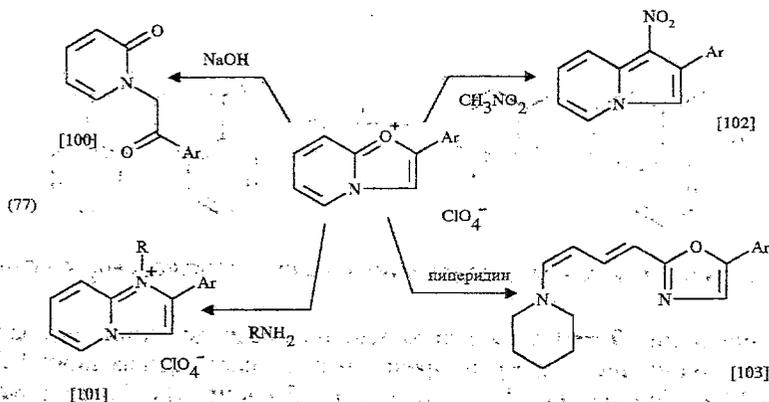
Наличие аза-группы в положении 5 (пример 75) принципиально не меняет указанное направление раскрытия. Соответствующие катионы оксазоло[3,2-*b*]пиридазиния легко подвергаются 9 → 1 разрыву под действием S-нуклеофилов, а в реакции с производными малоновой кислоты наблюдается раскрытие оксазольного фрагмента с последующим замыканием пиррольного кольца:



При большей активации шестичленного ядра, например в солях 1,3,4-оксадиазоло[3,2-*a*]пиримидиниев, раскрытие циклов происходит неоднозначно (пример 76). Если в кислой среде наблюдается расщепление пятичленного кольца (A), то в щелочной даже небольшие различия в полярности заместителя в положении 2 могут определять раскрытие как шестичленного (B), так и пятичленного циклов (C). При рециклизациях подобных субстратов под действием различных нуклеофилов (D, E) на одной из начальных стадий происходит, по-видимому, 9 → 1 разрыв, косвенным подтверждением чему может служить результат перегруппировки (E), при которой одно и то же соединение получается как из 2-метил-, так и из 2-фенилпроизводных.

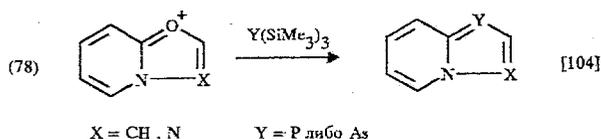


Производные оксазоло[3,2-*a*]пиримидиниев аналогично претерпевают 9 → 1 расщепление под действием O- и N-нуклеофилов, а также (как нам

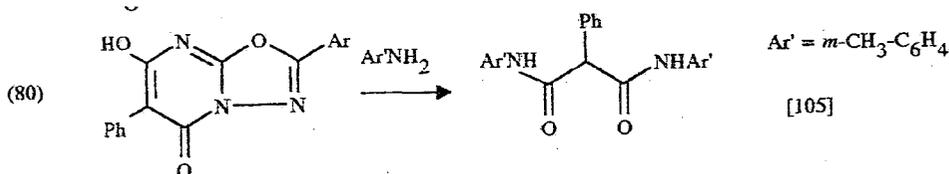
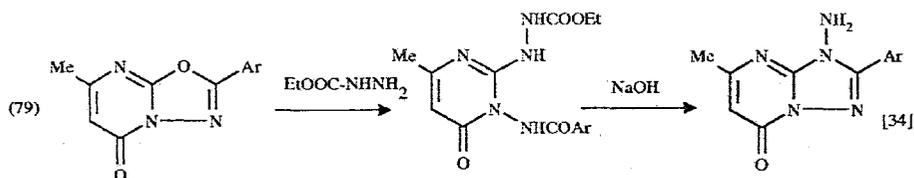


удалось обнаружить недавно [102]) и под действием карбанионов. Однако в некоторых случаях, например при действии циклических вторичных аминов, происходит раскрытие шестичленного кольца с разрывом 5—4 (пример 77).

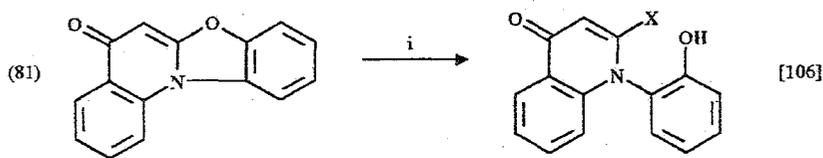
Стоит отметить, что путем рециклизации (через стадию раскрытия пятичленного кольца) оксазоло[3,2-*a*]пиридиниев и 1,3,4-оксадиазоло[3,2-*a*]пиридиниев были получены нетривиальные 1-фосфа- и 1-арсааналоги этих бициклов (пример 78).



В отличие от 5-оксазаиндолизинов их 5-оксо-1-оксааналоги не всегда подвергаются раскрытию лишь шестичленного кольца. Так, в случае 5-оксозамещенного 1,3,4-оксадиазоло[3,2-*a*]пиримидина наблюдается 9—1 раскрытие (пример 79), тогда как аналогичный 1-азаналог претерпевает 5—4 разрыв (см. выше пример 17). Только в случае 5,7-диоксопроизводных происходит расщепление шестичленного кольца с разрывом связей 5—4 и 7—8 (пример 80).

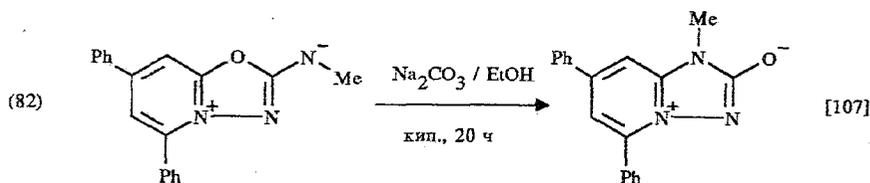


Та же закономерность наблюдается в реакции с нуклеофильными реагентами дибензопроизводного оксазолопиридинона (пример 81). Несмотря на наличие оксозаместителя, в шестичленном кольце происходит 9—1 раскрытие субстрата:

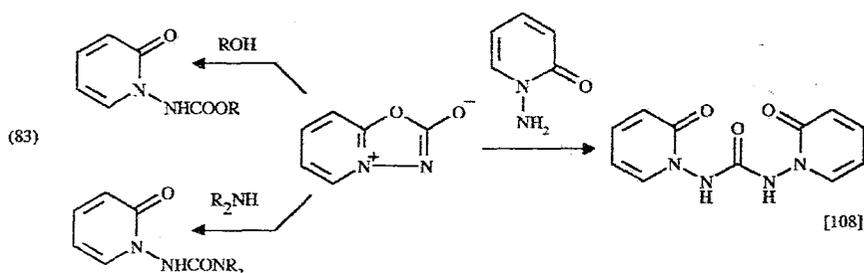


a i KOH / ROH, X = OR; b i NaCN / DMSO, X = CN; c i NaCH(COOEt)₂, X = CH(COOEt)₂

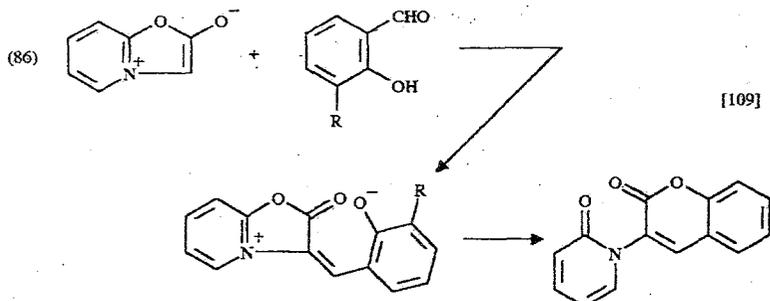
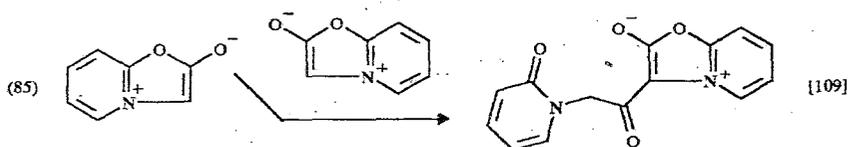
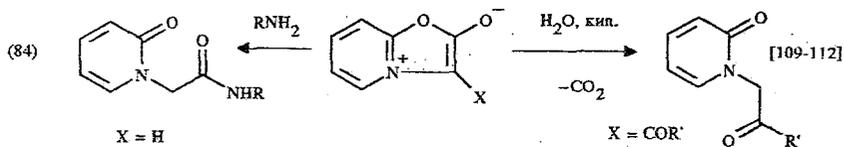
Расщепление 9—1 также является, по предположению авторов работы [107], первой стадией перегруппировки мезоинного производного 1,3,4-оксадиазоло[3,2-*a*]пиридина в 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиридин (пример 82).



Тем не менее, во многих работах было показано, что наличие донорных (оксо) заместителей в положении 2 подобных субстратов способствует $2 \rightarrow 1$ расщеплению пятичленного кольца. Так, разрыв $2 \rightarrow 1$ наблюдался при нуклеофильном раскрытии мезоионного 2-оксооксадиазоло [3,2-*a*]пиридина (пример 83).

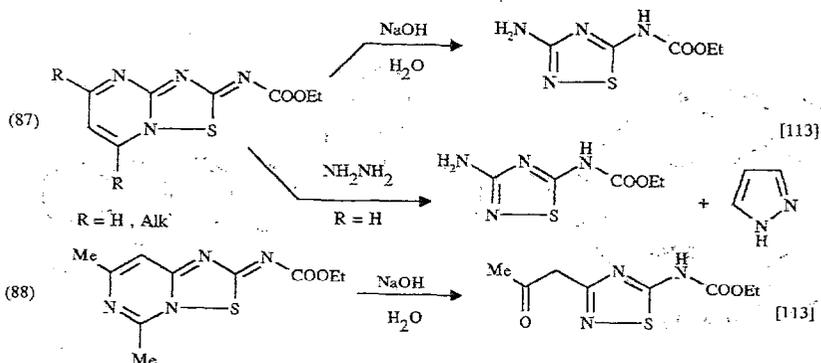


Аналогичный тип раскрытия отмечен при взаимодействии мезоионных 2-оксооксадиазоло [3,2-*a*]пиридинов с нуклеофилами (пример 84). Заметим, что в отсутствие внешнего нуклеофила подобные субстраты могут димеризоваться, причем процесс реакции включает $2 \rightarrow 1$ расщепление одной из молекул (пример 85). Образование кумарина при взаимодействии данной структуры с сапциловым альдегидом (пример 86) также происходит через разрыв связи $2 \rightarrow 1$ на одной из стадий реакции.

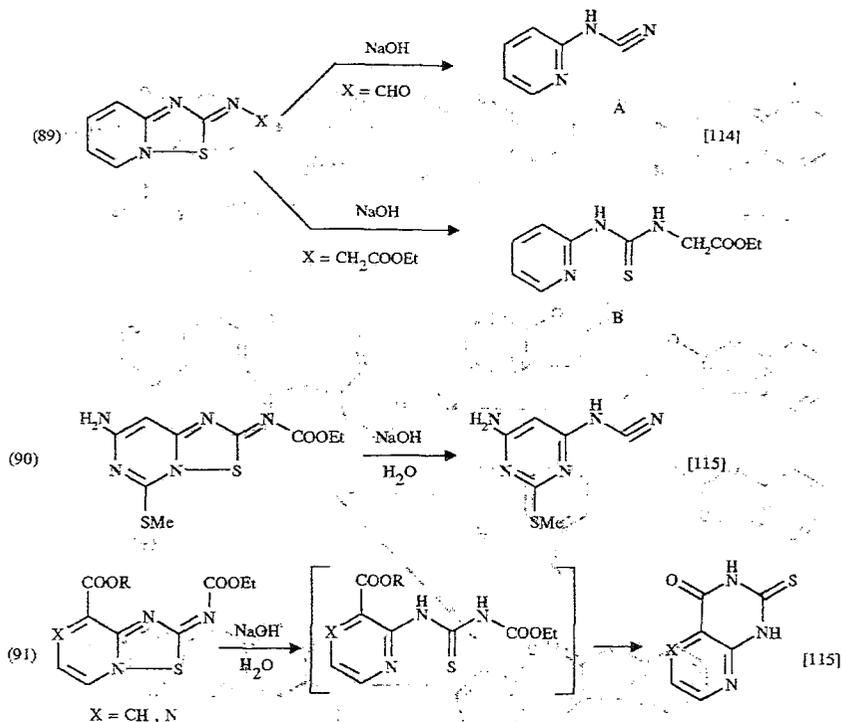


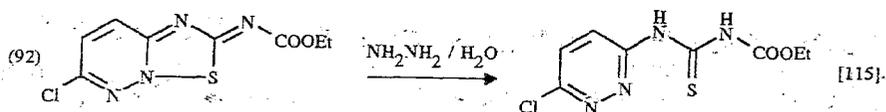
III. Б. Особенности раскрытий 3-тиа- и 3-оксаазаиндолизинов

Данные по раскрытиям этого класса тиа- и оксаиндолизинов более фрагментарны, однако и в этом случае в ряде работ показано, что предпочтительное направление раскрытия определяется тонкой структурой субстрата, наличием тех или иных заместителей. Так, производные триазаолопиримидинов при действии нуклеофилов подвергаются расщеплению шестичленного кольца, которое обусловлено совокупностью $5 \rightarrow 4$ и $7 \rightarrow 6$ (либо $7 \rightarrow 8$) расщеплений вследствие наличия 6(8)-азагруппы (примеры 87, 88).

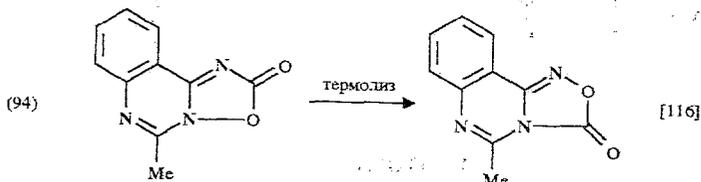
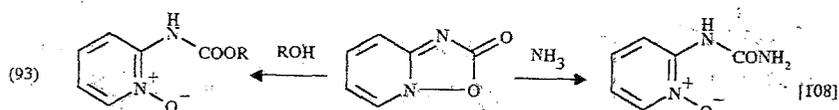


В то же время, если шестичленная часть бицикла представляет собой пиридиновую, пиразиную либо пиридазиновую систему или же 5-RS-замещенный пиримидиновый фрагмент, то происходит раскрытие пятичленного кольца (примеры 89—92). В рамках используемого подхода данные расщепления можно формально трактовать как 2- \rightarrow 3 экзо-раскрытия (примеры 89A, 90) либо как 4- \rightarrow 3 раскрытия (примеры 89B, 91, 92).

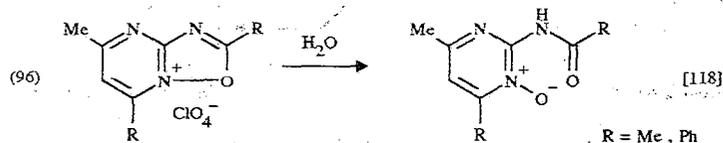
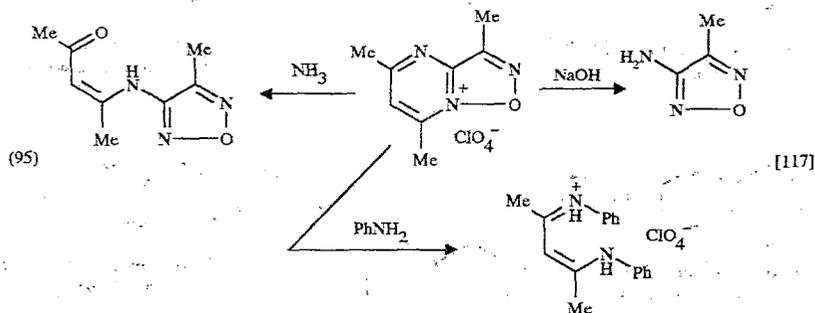




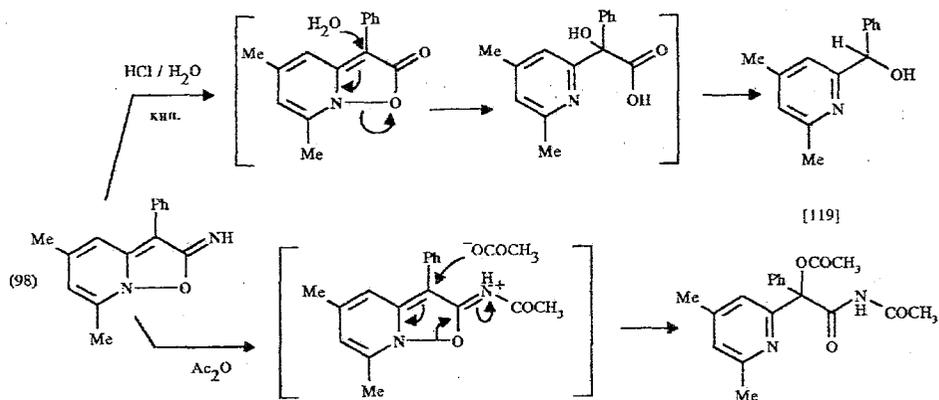
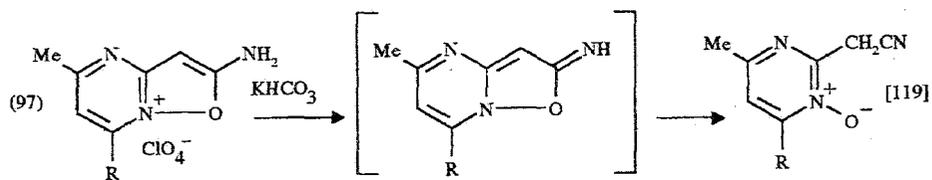
Подобная альтернативная возможность раскрытия пяти- либо шестичленного кольца в зависимости от расположения заместителей в субстрате характерна и для производных 3-оксаиндолизинов. Например, при действии нуклеофилов на 2-оксо-1,2,4-оксадиазоло [2,3-*a*]пиридин происходит 2 → 3 раскрытие с образованием производных пиридиний-N-оксида (пример 93). Наличие же 6-азазаместителя приводит к перегруппировке Димрота с расщеплением 5 → 4 на первой стадии (пример 94), хотя разрыв связей 2—3 и 3—4, согласно [116], при термоллизе также имеет место.



Соли 1,2,5-оксадиазоло [2,3-*a*]пиримидиниев при действии нуклеофилов раскрывают шестичленное кольцо (пример 95), в то время как для изомерных солей 1,2,4-оксадиазоло [2,3-*a*]пиримидиниев наблюдается 2 → 3 расщепление (пример 96).



При действии слабых оснований на соли 2-аминоизоксазоло [2,3-*a*]пиримидиния наблюдается 2 → 3 раскрытие промежуточно образующейся имино-формы с образованием пиримидиний-N-оксида (пример 97). В случае 1-фенилпроизводных имино-форма устойчива к щелочам, но разлагается под действием нуклеофилов в кислой среде. Полагают [119], что одной из первых стадий этого процесса является раскрытие 4 → 3 (пример 98).



IV. ИТОГИ

Изложенный выше эмпирический материал позволяет сделать следующие выводы о преимущественных направлениях раскрытий мостиковых азаолозинов под действием полярных реагентов:

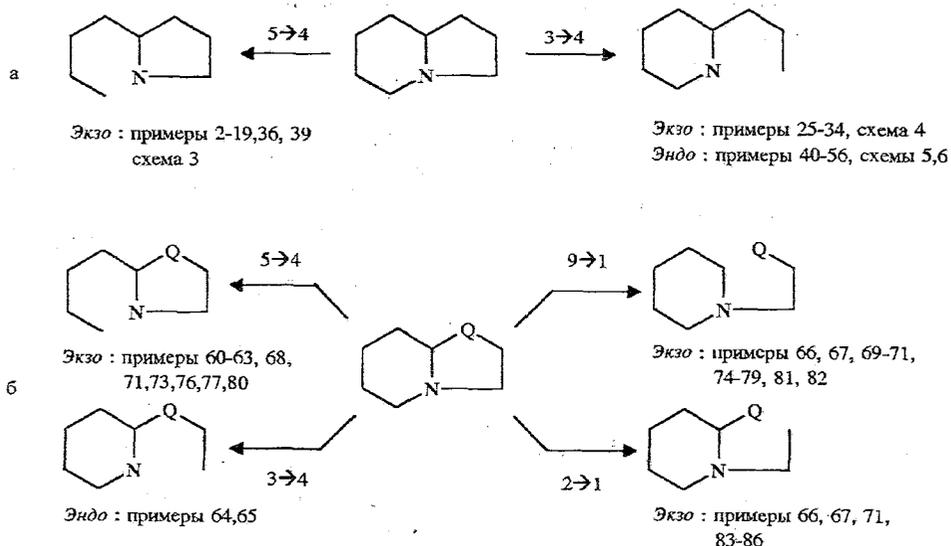
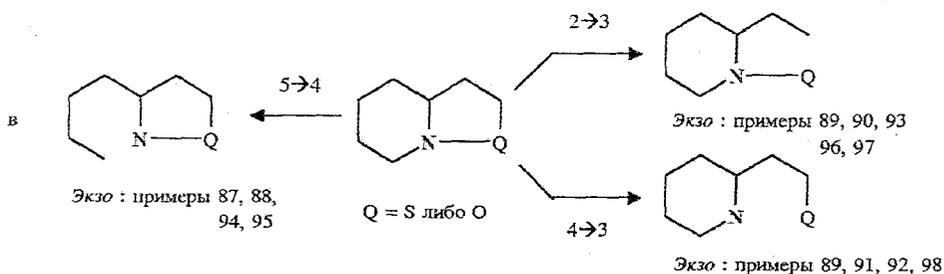


Схема 7 а,б. Основные типы раскрытий: (а) в ряду азаиндолизинов, (б) в ряду 1-окса(тиа)производных, Q = O, S

1) В ряду азаиндолизинов подавляющее большинство реакций раскрытия сводится к $5 \rightarrow 4$ и $3 \rightarrow 4$ расщеплениям связи, примыкающей к мостиковому атому азота (схема 7а). Среди $3 \rightarrow 4$ раскрытий наблюдаются как экзо-, так и эндо-разрывы, в то время как для $5 \rightarrow 4$ раскрытий преимущественно характерен экзо-разрыв.



С х е м а 7 в. Основные типы раскрытий в ряду мостиковых 3-окса (триа)производных азолоазинов

2) Появление атомов S либо O в положении 1 бицикла снижает вероятность $3 \rightarrow 4$ экзо-раскрытия в бициклическом ядре и одновременно способствует протеканию $9 \rightarrow 1$ и $2 \rightarrow 1$ экзо-раскрытий (схема 7б).

3) Появление атомов S либо O в положении 3 бицикла подавляет возможность обоих типов $3 \rightarrow 4$ раскрытия, способствуя протеканию $2 \rightarrow 3$ и $4 \rightarrow 3$ экзо-расщеплений (схема 7в).

V. ОБСУЖДЕНИЕ

В данной части работы мы предлагаем простую модель, которая обобщает приведенный выше эмпирический материал и показывает, как распределение полярных центров в бициклической (5+6)-структуре с мостиковым азотом влияет на расщепление той либо иной связи в гетероцикле. Согласно этой модели, направление раскрытия определяется двумя факторами. Одним из них является локальное распределение полярностей, требования к которому для реакций экзо- и эндо-раскрытий различны. Другим фактором является априорное распределение полярных центров в бициклической (5+6)-системе в целом, вызванное наличием мостикового азота.

И локальное, и глобальное распределение полярностей в цепях и циклах органических соединений давно нашло свое отражение в принципе альтернирующих полярностей (подробнее см. обзоры [120—123]). Кратко напомним, что полностью (или частично) ненасыщенная молекула называется консонантной (нормальной, альтернантной), если она не содержит нечетных циклов и между любой парой гетероатомов имеется нечетное число атомов. Консонантную структуру можно раскрасить в два цвета так, что гетероатомы будут окрашены в один и тот же цвет. В противоположном случае (присутствие нечетного цикла, четная цепь между гетероатомами или ее отсутствие) структура считается диссонантной (содержащей «умполунг»). Способы синтеза и реакционная способность консонантных систем, как правило, вполне предсказуемы (принцип «наследования полярностей» [122] или «сохранения альтернирования» [123]), чего нельзя сказать о диссонантных системах.

Определения консонантных и диссонантных систем были уточнены в терминах четности либо нечетности цепи между центрами льюисовской кислотности и основности [123]. С этой точки зрения мы и будем строить дальнейшее обсуждение.

A. Правило полярных ансамблей для эндо- и экзо- раскрытий

Ранее мы показали [2] существование взаимосвязи между типом раскрытия гетероцикла (эндо- или экзо-) и наличием в нем трехатомных фрагментов консонантной или диссонантной природы. Здесь же кратко повторим правила, сформулированные нами для моноциклических структур.

Экзо-раскрытия (схема 8а). Ансамбль реакции данного типа расщеплений состоит из четырех атомов: иницирующего центра реагента W и трех атомов кольца — центра направления внешней атаки Y и двух соседних. На один из соседних атомов (Z) уходит, в конечном счете, неподделенная пара иницирующего агента, другой (X) принимает участие

при ее делокализации в интермедиате. Раскрытие происходит наиболее легко при *консонантном* строении ансамбля. Это означает, что три внешних его атома (X, Z, W на схеме 8а) должны иметь одну полярную природу, а центральный атом Y — противоположную. Для наиболее часто встречающегося случая раскрытий гетероциклов под действием нуклеофилов (W) это условие выполняется, если атомы тройки X, Y, Z имеют природу D, A, D соответственно. Здесь «D» означает донорную природу центра (относительный избыток электронной плотности); «A» — акцепторную природу центра (относительный недостаток электронной плотности).

Эндо-раскрытия (схема 8б). Ансамбль реакции состоит из трех атомов цикла. Неподделенная пара переходит с одного крайнего атома (X) на другой (Z). Раскрытие происходит наиболее легко при *диссонантном* строении ансамбля. Это означает, что все три атома должны иметь одинаковую полярную природу. При раскрытии основаниями природа тройки X, Y, Z должна соответствовать шаблону D, D, D.

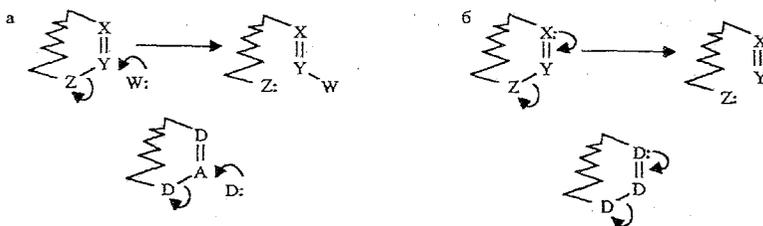


Схема 8. Шаблоны распределения полярностей для ансамблей экзо- (а) и эндо-раскрытий (б)

Как видно из анализа эмпирических данных для приведенных в настоящем обзоре, эти правила строго выполняются как для экзо-, так и для эндо-раскрытий рассматриваемых бициклов, однако вероятность разрыва конкретной связи находится в зависимости от общего распределения полярных центров в субстрате в целом.

Б. Влияние мостикового азота на распределение полярных центров в (5+ 6)-бицикле

Прототип обсуждаемого класса субстратов — индолизин — содержит консонантное ядро пиридина (с выраженным альтернированием полярностей (схема 9а) и диссонантное (нечетное) ядро пиррола. Последнее не определяет явным образом полярную природу других центров: попытка расставить метки двух цветов приведет к тому, что в любом случае две метки одного цвета окажутся рядом (схема 9б). Тем не менее, при сочленении шестичленного кольца (с устойчивым альтернантным распределением полярных центров) и пятичленного кольца в последнем возможна индукция альтернирования соседним циклом. Именно эта особенность ярко проявляется для индолизина (схема 9в). В сочетании с π -дефицитностью шестичленного кольца и π -избыточностью пятичленного подобное «наведение» псевдоальтернирования приводит к выраженной донорной природе положений 1 и 3 бицикла и акцепторной природе положений 5 и 7. Такая

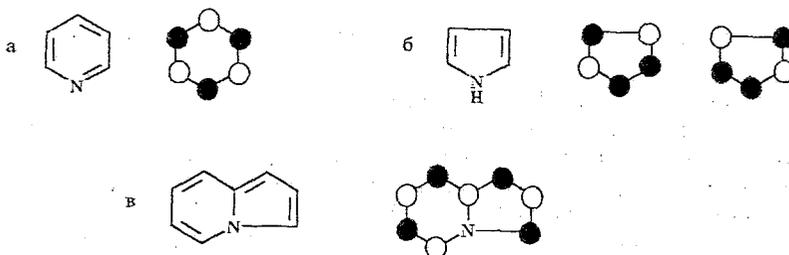
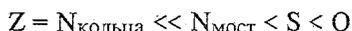


Схема 9. Распределение полярностей в скелетах альтернантных и неальтернантных гетероциклов (черным цветом помечены донорные центры, белым — акцепторные)

картина в целом подтверждается результатами квантово-химических расчетов [124]. Иными словами, полярность скелетных атомов ядра индолизина можно грубо аппроксимировать альтернантной последовательностью его углеродных атомов (схема 9в).

В. Особенности экзо-процессов

Практически во всех реакциях раскрытия гетерозамещенных индолизинов неподеленная пара уходит на гетероатом Z. Способность к раскрытию при этом повышается в ряду



В простейшем случае азаиндолизинов неподеленная пара при раскрытии как $5 \rightarrow 4$, так и $3 \rightarrow 4$ уходит на мостиковый атом азота. В обоих случаях экзо-процесс требует консонантной тройки атомов цикла (6, 5, 4 либо 2, 3, 4 соответственно). Между тем, при раскрытии $5 \rightarrow 4$ консонантный характер локальной тройки налагается на консонантный паттерн общего распределения полярностей в бицикле. В случае же $3 \rightarrow 4$ раскрытия консонантный характер локальной тройки не соответствует таковому паттерну. Отсюда легко вывести принципы влияния заместителей в бицикле на преимущественный ($5 \rightarrow 4$ или $3 \rightarrow 4$) тип экзо-раскрытия. Любое влияние заместителей, усиливающее изначальное альтернирование в бицикле, будет содействовать $5 \rightarrow 4$ раскрытию (схема 10а). Напротив, любое замещение, усиливающее обратную цепь альтернирования (схема 10б), будет способствовать $3 \rightarrow 4$ экзо-раскрытию.

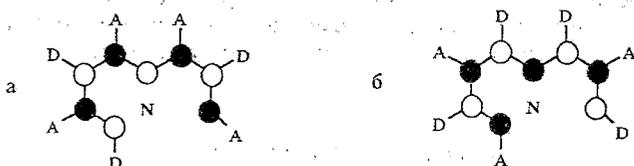


Схема 10. Нормальная (а) и обратная (б) цепи альтернирования в мостиковых азолазинах

Иными словами, экзо-раскрытию $5 \rightarrow 4$ способствует донорная природа (азазамещение, наличие внешнего акцептора) положений 6, 8, 1 и 3 в бицикле и акцепторная природа (наличие внешних донорных и оксозаместителей) положений 5, 7, 9 и 2. Очевидно, что наибольшее влияние оказывают атомы цепи, ближайšie к ансамблю раскрытия: в первую очередь 5 и 6, затем 7 и 8 и так далее. Стоит подчеркнуть, что кватернизация молекулы, повышая общую активность субстрата по отношению к основаниям Льюиса, в положениях 1 и 3 также является средством акцентирования альтернирования цепи на схеме 10а. Кроме того, отметим, что при перегруппировке Димрота 1,2,4-триазолоазинов равновесие практически всегда сдвинуто в сторону образования триазоло[1,5-а]производных [5], т. е. структуры, максимально соответствующей в своей пятичленной части паттерну, представленному на схеме 9в, и более выгодной термодинамически.

Поскольку альтернирование в цепи для $3 \rightarrow 4$ экзо-раскрытия (схема 10б) обратнo изначальнoму распределению полярностей в бицикле, раскрытия такого типа для азаиндолизинов более редки, однако они происходят при сильном акцентировании необходимой последовательности альтернирования, представленной на схеме 10б — донорной природы атомов 2, 7, 5 и акцепторной природы атомов 3, 1, 8, 6. Как и в предыдущем случае, наиболее значима полярность центров цепи, ближайших к ансамблю раскрытия, т. е. атомов пятичленного цикла.

Следствием появления серы либо кислорода в положении 1 являются следующие изменения в характере экзо-раскрытий.

1) Будучи сильным донорным центром, атом S либо O усиливает изначальную цепь альтернирования полярностей в бицикле (схема 10а) и ослабляет обратную (схема 10б). Поэтому 3 → 4 экзо-раскрытия для 1-тиа- и 1-оксапроизводных индолизинов практически не встречаются.

2) Сопоставимость атома S и O с мостиковым атомом N в ряду предпочтения гетероатомов вызывает возможность конкурентных экзо-процессов: 5 → 4, 9 → 1 и 2 → 1. Повысить вероятность каждого из них можно, акцентируя консонантную природу атомов ансамбля данного раскрытия. Так, например, разрыву 5 → 4 способствуют 5-оксо- и 6-азазамещение, а разрыву 2 → 1 — 2-оксо- и 3-азазамещение. Разрыву 9 → 1 при прочих равных условиях благоприятствует, по-видимому, проведение реакций с солями (аналог кватернизации по положению 1) как средство повышения акцепторной природы положения 9.

Наличие атома серы либо кислорода в положении 3 бицикла не противоречит изначальной цепи альтернирования в системе (схема 10а). Поэтому 5 → 4 раскрытия в этом случае также вероятны. Вместе с тем возникающая возможность локализации заряда на атомах S и O при разрыве пятичленного цикла в равной степени приводит к реализации и альтернативных 2 → 3, и 4 → 3 механизмов раскрытия.

Г. Особенности эндо-процессов

В случае эндо-процессов требуемое наличие диссонантной тройки, как видно, не согласуется с паттерном альтернирования на схеме 9в. Следовательно, определяющим фактором протекания эндо-разрывов будет служить соответствие полярной природы атомов диссонантному шаблону (схема 8б). Поскольку диссонантный характер заложен в самой природе нечетного цикла, неудивительно, что именно 5-членное кольцо рассматриваемого класса структур наиболее склонно к эндо-раскрытию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stirling Ch. J. M. // Chem. Rev. — 1978. — Vol. 78. — P. 517.
2. Maiboroda D. A., Scherbukhin V. V., Babaev E. V. // AIP Conference Proceedings, Vol. 330. (ECCC 1. Computational Chemistry. Nancy). AIP Press: Woodbury, N.Y., 1995. — P. 757.
3. Pollak A., Stanovnik B., Tisler M. // Synth. Commun. — 1971. — Vol. 1. — P. 289.
4. Guerret P., Jacquier R., Maury G. // J. Heterocycl. Chem. — 1971. — Vol. 8. — P. 643.
5. Maury G. // Special Topics in Heterocyclic Chemistry. Eds. A. Weisberger, E. S. Taylor. Interscience, J. Wiley, N.Y. (The Chem. of Heterocyclic Compounds). — 1977. — Vol. 30. — P. 179.
6. Jacquier R., Lopez H., Maury G. // J. Heterocycl. Chem. — 1973. — Vol. 10. — P. 755.
7. Kost A. N., Sagitullin R. S., Gromov S. P. // Heterocycles (Special Issue). — 1977. — Vol. 7. — N 2. — P. 997.
8. Бобровский С. И., Бабаев Е. В., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1990. — № 6. — С. 758.
9. Теренин В. И., Румянцев А. Н., Кабанова Е. В. // Вестник МГУ. Сер. 2. Химия. — 1992. — Т. 33. — С. 203.
10. Chimichi S., Cosimelli B., Bruni F., Sella S., Costanzo A., Guerrini G., Valle G. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1994. — N 7. — P. 1657.
11. Gelleri A., Messmer A. // Tetrah. Lett. — 1973. — N 44. — P. 4295.
12. Gelleri A., Messmer A., Nagy S., Radics L. // Tetrah. Lett. — 1980. — Vol. 21. — P. 663.
13. Messmer A., Gelleri A., Hajos G. // Tetrahedron. — 1986. — Vol. 42. — P. 4827.
14. Messmer A., Hajos G., Timari G. // Tetrahedron. — 1992. — Vol. 48. — P. 8451.
15. Чуйгуз В. А., Медик П. Д. // ХГС. — 1978. — № 10. — С. 1442.
16. Jones G., Mouat D. J., Tonkinson D. J. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1985. — N 12. — P. 2719.
17. Vercek B., Stanovnik B., Tisler M. // Tetrah. Lett. — 1974. — N 51/52. — P. 4539.
18. Partridge M. W., Stevens M. F. G. // J. Chem. Soc. C. — 1967. — N 19. — P. 1828.
19. Baumbach F., Henning H. G., Hilgetag G. // Z. Chem. — 1962. — Bd 2. — S. 369.
20. Revankar G. R., Robins R. V., Tolman R. L. // J. Org. Chem. — 1974. — Vol. 39. — P. 1256.
21. Чупахин О. Н., Русинов В. Л., Тумашиов А. А., Пиличева Т. Л. // ХГС. — 1989. — № 2. — С. 278.
22. Русинов В. Л., Пиличева Т. Л., Тумашиов А. А., Александров Г. Г., Сидоров Е. О., Карпин И. В., Чупахин О. Н. // ХГС. — 1990. — № 12. — С. 1632.

23. Чупахин О. Н., Русинов В. Л., Тумаиов А. А., Пиличева Т. Л., Сидоров Е. О., Карпин И. В. // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 256.
24. Верецагина Н. Н., Постовский И. Я., Мерцалов С. Л. // ХГС. — 1967. — № 6. — С. 1096.
25. Голомолин Б. В., Постовский И. Я. // ХГС. — 1970. — № 2. — С. 281.
26. Petric A., Stanovnik B., Tisler M. // J. Org. Chem. — 1983. — Vol. 48. — P. 4132.
27. Petric A., Stanovnik B., Tisler M. // Monatsh. Chem. — 1985. — Bd 116. — S. 1309.
28. Debnikar M., Kecevar M., Petric A., Tisler M., Vercek B. // Monatsh. Chem. — 1989. — Bd 120. — S. 269.
29. Molina P., Arques A., Cartagena I., Valcarcel M. V. // J. Heterocycl. Chem. — 1985. — Vol. 22. — P. 1189.
30. Tihangi E., Sohar P., Feher O., Gal M. // Heterocycles. — 1980. — Vol. 14. — P. 1291.
31. Balicki R. // Pol. J. Chem. — 1983. — Vol. 57. — P. 1219.
32. Pat. 3903106 US / Katner A. S., Paget C. G., Jackson W. T. // C. A. — 1976. — Vol. 84. — 17334.
33. Русинов В. Л., Уломский Е. Н., Александров Г. Г., Паршин В. Е., Чупахин О. Н. // ХГС. — 1991. — № 5. — С. 700.
34. Simon B., Uteg K. H. // Z. Chem. — 1972. — Bd 12. — S. 20.
35. Jonson A. L. // J. Org. Chem. — 1976. — Vol. 41. — P. 836.
36. Dukes M., Nicholson S., Taylor P. J. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1972. — N 12. — P. 1695.
37. Twomey D. // Proc. R. Ir. Acad. Sect. B. — 1979. — Vol. 79B. — P. 29.
38. Постовский И. Я., Ершов В. А. // ХГС. — 1971. — № 5. — С. 708.
39. Nicholson S., Stacey G. J., Taylor P. J. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II — 1972. — N 1. — P. 4.
40. Теренин В. И., Кабанова Е. В., Феоктистова Е. С., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1989. — № 3. — С. 424.
41. Теренин В. И., Кабанова Е. В., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1991. — № 6. — С. 763.
42. Соков П. Г. // ЖОХ. — 1940. — Т. 10. — С. 1457.
43. Doise M., Biondean D., Sliwa H. // Heterocycles. — 1992. — Vol. 34. — P. 2079.
44. Hickman J. A., Wibberley D. G. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1972. — N 23. — P. 2958.
45. Blewitt H. L. // Special Topics in Heterocyclic Chemistry. Eds. A. Weisberger, E. C. Taylor. Interscience, J. Wiley, N.Y. (The Chem. of Heterocyclic Compounds). — 1977. — Vol. 30. — P. 117.
46. Paudler W. W., Kuder J. E. // J. Org. Chem. — 1967. — Vol. 32. — P. 2430.
47. Eicher T., Hunig S., Nikolaus P. // Chem. Ber. — 1969. — Bd 102. — S. 2176.
48. Custano G., Macaluso G. // Heterocycles. — 1989. — Vol. 29. — P. 339.
49. Becker H. G. O., Boettcher H. // Tetrahedron. — 1968. — Vol. 24. — P. 2687.
50. Becker H. G. O., Beyer D., Israel G., Mueller R., Riediger W., Timpe H. J. // J. Prakt. Chem. — 1970. — Bd 312. — S. 669.
51. Gilchrist T. L., Harris C. J., Hawkins D. G., Moody C. J., Rees C. W. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1976. — N 20. — P. 2166.
52. Irwin W. J., Wibberley D. G. // J. Chem. Soc. C. — 1971. — N 19. — P. 3237.
53. Teulade J. C., Escale R., Viols H., Chapat J. P., Grassy G., Carpy A., Leger J. M. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1983. — N 11. — P. 2663.
54. Gilchrist T. L. // Adv. Heterocycl. Chem. — 1987. — Vol. 41. — P. 41.
55. Dehaen W., Becher J. // Acta Chem. Scand. — 1993. — Vol. 47. — P. 244.
56. De N. C., Chheda G. B. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1979. — N 11. — P. 2672.
57. Tschitschibabin A. E. // Ber. — 1926. — Jg. 59. — S. 2048.
58. Bowie R. A., Edwards P. N., Nicholson S., Taylor P. J., Thomson D. A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1979. — N 12. — P. 1708.
59. Гончарова И. Н., Постовский И. Я. // ЖОХ. — 1963. — Т. 33. — С. 2475.
60. Верецагина Н. Н., Постовский И. Я. // ЖОХ. — 1964. — Т. 34. — С. 1745.
61. Hori M., Tanaka K., Kataoka T., Shimizu H., Imai E., Kimura K., Hashimoto Y. // Tetrah. Lett. — 1985. — N 26. — P. 1321.
62. Hori M., Tanaka K., Kataoka T., Shimizu H., Imai E., Kimura K., Hashimoto Y. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1985. — N 11. — P. 2333.
63. Конохов В. Н., Дианова Л. Н., Кокиарова Т. Г., Волкова И. В., Бакулев В. А., Анисимова О. С. // ХГС. — 1985. — № 3. — С. 421.
64. Temple C., Coburn W. C. Jr., Thorpe M. C., Montgomery J. A. // J. Org. Chem. — 1965. — Vol. 30. — P. 2395.
65. Sutherland D. R., Tennant G., Vevers J. S. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1973. — N 9. — P. 943.
66. L'Abbe G., Mentermans W., Van Meervelt L., King G. S. D., Lenstra A. T. N. // Bull. soc. chim. Belg. — 1988. — Vol. 97. — P. 179.
67. Boyer J. H., Wolford L. T. // J. Amer. Chem. Soc. — 1958. — Vol. 80. — P. 2741.
68. Tennant G. // J. Chem. Soc. C. — 1966. — N 24. — P. 2290.
69. Sutherland D. R., Tennant G. // J. Chem. Soc. D. — 1969. — N 2. — P. 423.
70. Tennant G., Sutherland D. R. // J. Chem. Soc. C. — 1971. — N 11. — P. 2156.
71. Regitz M. // Chem. Ber. — 1966. — Bd 99. — S. 2918.
72. Westerlund C. // J. Heterocycl. Chem. — 1980. — Vol. 17. — P. 1771.
73. Novinson T., Dea P., Okabe T. // J. Org. Chem. — 1976. — Vol. 41. — P. 385.

74. Jones G., Sliskovic D. R., Foster B., Regers J., Smith A. K., Wong M. Y., Yarham A. C. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1981. — N 1. — P. 78.
75. Abarca B., Ballesteros R., Gomez-Aldaravi E., Jones G. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1985. — N 9. — P. 1897.
76. Jones G., Sliskovic D. R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1982. — N 4. — P. 967.
77. Abarca B., Ballesteros R., Mojarred F., Jones G., Monat D. J. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1987. — N 8. — P. 1865.
78. Lowe-Ma C. K., Nissan R. A., Wilson W. S. // J. Org. Chem. — 1990. — Vol. 55. — P. 3755.
79. Reimlinger H., Lingier W. R. F., Vandewalle J. J. M. // Chem. Ber. — 1971. — Bd 104. — S. 3940.
80. Fusco R., Dalla Croce P., Salvi A. // Gazz. Chim. Ital. — 1968. — Vol. 98. — P. 511.
81. Pat. 1345148 Brit. // Evans D. // C. A. — 1974. — Vol. 80. — 133418.
82. Дашкевич Л. Б., Ходжибаев Ю., Самолетов М. М. // Органическая химия. Межвузовский сборник научных трудов. — Пермь: Изд-во ПГУ, 1976. — С. 105.
83. Mbagwu G. O., Bass R. G., Glennon R. A. // J. Heterocycl. Chem. — 1985. — Vol. 22. — P. 465.
84. Katz L. // J. Amer. Chem. Soc. — 1953. — Vol. 75. — P. 712.
85. Sawhney S. N., Singh S. P., Bansal O. P. // J. Indian Chem. Soc. — 1975. — Vol. 52. — P. 886.
86. Чуйгук В. А., Воловенко Ю. М. // ХГС. — 1974. — № 12. — С. 1660.
87. Tsuji T., Kato Y. // Chem. Lett. — 1972. — N 7. — P. 641.
88. Okabe T., Taniguchi E., Maekawa K. // Bull. Chem. Soc. Jpn. — 1974. — Vol. 47. — P. 2813.
89. Tsuji T., Otsuka Y. // Chem. Pharm. Bull. — 1978. — Vol. 26. — P. 2765.
90. Tsuji T., Otsuka Y. // Heterocycles. — 1980. — Vol. 14. — P. 197.
91. Molina P., Arques A., Cartagena I., Nogueva J. A., Valcarcel M. V. // J. Heterocycl. Chem. — 1983. — Vol. 20. — P. 983.
92. Hajos Gy., Messmer A. // J. Heterocycl. Chem. — 1984. — Vol. 21. — P. 809.
93. Hajos Gy., Messmer A., Koritsanszky T. // J. Org. Chem. — 1987. — Vol. 52. — P. 2015.
94. Hajos Gy., Messmer A., Koritsanszky T. // Magy. Kem. Foly. — 1989. — Vol. 95. — P. 49.
95. Stanovnik B., Tisler M., Vrbanic A. // J. Org. Chem. — 1969. — Vol. 34. — P. 996.
96. Kalcheva V., Peshakova L. // Dokl. Bolg. Acad. Nauk. — 1985. — Vol. 38. — P. 337.
97. Boyd G. V., Summers A. J. H. // J. Chem. Soc. C. — 1971. — N 3. — P. 409.
98. Satoh K., Miyasaka T., Arakawa T. // Yakugaku Zasshi. — 1977. — Vol. 97. — P. 422.; C. A. — 1987. — Vol. 87. — 102255.
99. Бачковский И. П., Чуйгук В. А. // ХГС. — 1975. — № 11. — С. 1493.
100. Pauls H., Kroenke E. // Chem. Ber. — 1976. — Bd 109. — S. 3646.
101. Katritzky A. R., Zia A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1982. — N 1. — P. 131.
102. Бабаев Е. В., Боженко С. В., Майборода Д. А. // Изв. РАН. Сер. хим. — 1995. — № 11. — С. 2298.
103. Неопубликованные данные авторов.
104. Markl G., Pflaum S. // Tetrah. Lett. — 1987. — Vol. 28. — P. 1511.
105. El Saged A. M. B., Hassan A. M. M., Soliman F. S. G. // Monatsh. Chem. — 1990. — Bd. 121. — S. 665.
106. Kim D. H. // J. Heterocycl. Chem. — 1981. — Vol. 18. — P. 1393.
107. Molina P., Alajarin M., Perez de Vega M. J., Foces-Foces M. C., Hernandez C. F. // Chem. Ber. — 1988. — Bd 121. — S. 1495.
108. Hoegerle K. // Helv. Chim. Acta. — 1958. — Bd 41. — S. 548.
109. Boyd G. V., Wright P. H. // J. Chem. Soc. C. — 1970. — N 10. — P. 1485.
110. Petrid H., Raileanu D. // Rev. Roum. Chim. — 1988. — Vol. 33. — P. 729.
111. Petrid H. // Rev. Roum. Chim. — 1990. — Vol. 35. — P. 747.
112. Petrid H. // Rev. Roum. Chim. — 1991. — Vol. 36. — P. 1113.
113. Koren B., Stanovnik B., Tisler M. // J. Heterocycl. Chem. — 1977. — Vol. 14. — P. 621.
114. Vercek B., Stanovnik B., Tisler M. // Heterocycles. — 1978. — Vol. 11. — P. 313.
115. Koren B., Stanovnik B., Tisler M. // Heterocycles. — 1987. — Vol. 26. — P. 689.
116. Ranganathan D., Bamezai S., Ramachandran P. V. // Heterocycles. — 1985. — Vol. 23. — P. 623.
117. Бачковский И. П., Михайловский А. П., Чуйгук В. А. // Укр. Хим. Журн. — 1980. — Т. 46. — С. 637.
118. Buscemi S., Mocaluso G., Frenna V., Vivona N. // J. Heterocycl. Chem. — 1986. — Vol. 23. — P. 1175.
119. Zvilichovsky G., David M. // J. Org. Chem. — 1983. — Vol. 48. — P. 575.
120. Seebach D. // Angew. Chem. (Int. Ed. Engl.). — 1979. — N 18. — P. 239.
121. Ho T.-L. // Rev. Chem. Intermed. — 1988. — N 9. — P. 117.
122. Бабаев Е. В. // ХГС. — 1993. — № 7. — С. 937.
123. Бабаев Е. В. // Рос. Хим. Журн. (Ж. Рос. хим. об-ва). — 1994. — № 6. — С. 54.
124. Бабаев Е. В., Торочешников В. Н., Бобровский С. И. // ХГС. — 1995. — № 9. — С. 1235.