

Е. В. Бабасев

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН ГЕТЕРОЦИКЛОВ*

2**. МАГИЧЕСКИЕ ПРАВИЛА «СТРУКТУРА—СИНТЕЗ»
В СИНТЕЗЕ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ ЯДЕР

(ОБЗОР)

Проведен обзор частоты встречаемости разных типов реагентов, используемых в синтезах пиридинового ядра и ряда его гетероциклических аналогов (отнесенных к классу гетероальтернантных систем). Показано, что природа концевых групп в реагентах, четность разделяющей их цепи атомов и положение гетероатома взаимосвязаны и подчиняются «магическим» правилам (принципы альтернирования и гетероальтернирования). Показано, что эти правила можно трактовать в рамках новой концепции «структура—синтез», основанной на сохранении электрофильно-нуклеофильной природы реагентов при гетеролитическом формировании четных циклов. Полная классификация синтезов пиридинового ядра, разрешенных правилами, позволяет прогнозировать полярный тип реагентов для последнего неизвестного синтеза пиридинов по типу CNCCC+C.

Существующие учебники [2—8] и серии монографий [9—13] по химии гетероциклов содержат известный логический изъян: отсутствие взаимной увязки разделов синтеза гетероциклов с разделами, посвященными их строению и реакционной способности. Действительно, описание методов синтеза обычно либо предшествует, либо завершает разделы о структуре и реакциях гетероциклических ядер, вне всякой взаимосвязи с последними. В результате сложилась многолетняя традиция рассматривать синтезы гетероциклов как своеобразное продолжение химии ациклических или ароматических систем.

В настоящем обзоре делается попытка устранить этот логический пробел. Как мы попытаемся показать, методы синтеза большого класса шестичленных гетероароматических систем — пиридина и ряда его аналогов — укладываются в простую схему «магических правил», органически связанных с электронной структурой и реакционной способностью самих гетероциклов. Таким образом, для значительного класса гетероциклов открывается возможность введения прямых корреляций типа «структура—синтез», полезных как для классификации уже известных методов синтеза, так и для прогнозирования принципиально новых. Замысел настоящей работы возник у автора при чтении курса «Химия гетероциклов» на химическом факультете Московского университета в 1989—1993 гг. именно при попытке предельно сжать курс за счет осмысленной увязки отдельных его разделов.

1. КЛАССИЧЕСКИЕ СХЕМЫ СБОРКИ ГЕТЕРОЦИКЛОВ:
ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ

Сборка скелета того или иного гетероциклического ядра из нециклических структур может быть осуществлена разными способами, и один из нагляднейших методов показать разнообразие способов такой сборки — расчленив скелет гетероцикла на фрагменты, попросту убирая (или помечая пунктиром) скелетные связи, возникающие в ходе реакции. Примером такого расчленения на фрагменты исходной структуры может служить

* Посвящается профессору А. Р. Катрицкому в связи с его 65-летием.

** Сообщение 1 см. [1].

Различные схемы сборки пиридинового ядра,
отвечающие одно- и двухкомпонентным синтезам.
(Цифры показывают число найденных в литературе
примеров, см. текст)

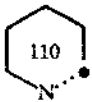


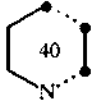



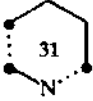


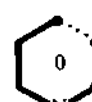

6 + 0	5 + 1	3 + 3	4 + 2
			
			
			

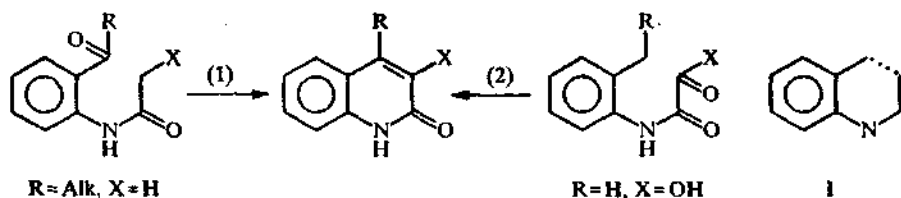
схема 1, содержащая возможные одно- и двухкомпонентные синтезы пиридинового ядра. Сейчас уже трудно установить авторство этой — интуитивно очевидной — конструкции; по крайней мере, уже в 50-е годы использование таких «диаграмм» или «схем синтеза»* было весьма популярно [11, 12]. В наши дни попросту невозможно представить себе обзор по методам синтеза конкретного гетероцикла без таких схем (см. например, [9, 10]), а в классическом справочнике [14] эти диаграммы методично занумерованы и использованы для сквозной классификации синтезов разнообразных бензаннелированных систем.

С первого же взгляда видны все достоинства описания такими схемами гетероциклических синтезов: зная механизм реакции и использованные вещества, нетрудно изобразить соответствующую диаграмму для циклизации любых ациклических фрагментов, а следовательно, установить структурное родство между разными синтезами одного и того же и даже разных гетероциклов. (Как обогатить такие диаграммы с тем, чтобы учесть еще и гетероциклические предшественники, было показано нами ранее [15—17]). Нетрудно также видеть естественную связь таких схем с компонентностью синтеза, т. е. числом отдельно взятых фрагментов, требуемых для построения циклического скелета. Наконец, очевиден комбинаторный характер таких схем: нетрудно вручную (или имея программируемый микрокалькулятор) перебрать все мыслимые схемы синтеза простых гетероциклов.

Что еще могут дать такие схемы химiku? Можно сравнить теоретические схемы с реальными синтезами и сопоставить каждой схеме сборки число известных в литературе примеров (как это сделано на схеме 1). Тем самым можно найти, какие из способов сборки до сих пор неизвестны (например, выделенная на схеме 1 диаграмма) и попытаться «придумать» правдоподобные реагенты, с помощью которых мог бы осуществляться неизвестный тип синтеза. Обсуждение таких попыток дано в обзоре [17].

* Ниже мы будем придерживаться терминов «схемы сборки» или «способы сборки» для диаграмм типа изображенных на схеме 1. В англоязычной литературе употребителен термин *disconnection schemes*.

Между тем явный недостаток обсуждаемых диаграмм — отсутствие какой-либо информации о химизме процесса формирования скелетной связи. Действительно, единая схема может описывать принципиально разные процессы. Например, в синтезе хинолинов по Кэмпу (реакция (1)) и по Маделунгу (реакция (2)) [18] образуется, казалось бы, одна и та же скелетная связь С(3)—С(4), т. е. схемы синтеза должны выражаться единой диаграммой 1:



Однако любому химику-органику очевидно, что в рассматриваемых внутримолекулярных конденсациях карбонильная и метиленовая компоненты (т. е. электро- и нуклеофильный центры) попросту поменялись местами относительно гетероатома (или бензольного ядра).

В результате эвристическая и классифицирующая функция схем сборки низводится до описания числа и взаимного расположения образующихся скелетных связей конечного цикла или (что равносильно) учету размера цепи исходных реагентов и расположению гетероатомов в них. Напрашивается явная целесообразность как-то модифицировать обычные схемы сборки, дополнив их информацией о природе реакционных центров.

2. КАК УЧИТЫВАТЬ ПРИРОДУ РЕАКЦИОННЫХ ЦЕНТРОВ

В рассмотренном выше примере основной парадоксальной отождествления двух разных реакций единой схемой сборки послужила неразличимость электрофильной и нуклеофильной природы центров и их взаиморасположения в исходном реагенте. Заметим, что в обобщающих обзорах по стратегии синтеза 5- и 6-членных гетероциклов [9] именно природа реакционных центров в реагентах для гетероциклизаций привлекла самое пристальное внимание. Так, классификация Поттса [19] включала представление о биелектрофилах (в частности, 1,1-, 1,2- и вплоть до 1,5-биелектрофила), а также о бинуклеофилах (в частности, 1,2-, 1,3- и 1,4-бинуклеофилы). Кроме того, автор вскользь упомянул важность третьей категории реагентов, являющихся одновременно электро- и нуклеофилами, уделив, однако, основное внимание «дизайну» биелектро- и бинуклеофилов путем варьирования степени ненасыщенности (гибридизации) реакционного центра.

Аналогичным образом, рассматривая богатый и весьма разнообразный материал по синтезам 6-членных гетероциклов, Боултон и Мак-Киллоп [20] пришли к заключению, что и в этой области синтезов концепция электро- и нуклеофильности центров (легко идентифицируемых в исходных реагентах) играет важную роль: во многих случаях электрофильные и нуклеофильные центры «альтернируют» вдоль цикла*. К сожалению, авторы так и не сформулировали четко, в чем же именно заключается «правило альтернирования», ограничившись примерами синтезов, протекающих по той или иной схеме сборки, в частности с участием электрофильного гетероатома.

Рассмотренные выше идеи о важности электронной природы реакционных центров в реагентах для описания гетероциклизаций получили

* В оригинале [20] — «tend to alternate around the ring».

дальнейшее развитие, например, в работах Катрицкого [21] и Йоргенсена [22]. Тем не менее за истекшее десятилетие нам так и не удалось найти примеров эвристичного использования этой концепции в дизайне гетероциклических структур или реакций. Ниже мы предлагаем свою обобщенную, наглядную и легко формализуемую трактовку предложенных ранее подходов.

3. ОБОБЩЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РЕАГЕНТОВ ПО EN-ТИПАМ

Дополним существующую классификацию 1,К-биэлектрофилов и бинуклеофилов не менее строгим понятием 1,К-«амбифила»*, т. е. реагента с противоположной природой реакционных центров на концах цепи из К-атомов (включая сами эти атомы). В результате классификация реагентов для гетероциклического синтеза приобретает недостающую стройность и завершенность. Для простоты будем называть реагент заданной длины цепи и природы реакционных центров реагентом EN-типа. Конкретные примеры реагентов разного EN-типа приведены на схеме 2.

Следует подчеркнуть естественность понятия 1,1-амбифила: примеры одновременного сочетания электрофильности и нуклеофильности на одном и том же атоме хорошо известны, например, карбены, электрофильные амины с уходящими группами, наконец, галондпроизводные СН-кислот.

Столь же естественным является понятие 1,1-бинуклеофила (почему-то отсутствовавшее в ранних классификационных таблицах [19—22]). Типичные 1,1-бинуклеофилы — вода, сероводород, амины или алифатические нитросоединения, нередко используемые в гетероциклизациях с 1,4- и 1,5-биэлектрофилами с образованием 5- и 6-членных гетаренов или бензольного ядра [9, 10].

Схема 2

Классификация реагентов, используемых в синтезе гетероциклов по EN-типам (примеры)

1,К	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5
EN-тип					
(NN)	$\ddot{N}H_3$	$\dot{N}H_2\dot{O}H$	$\dot{N}H_2CH=CHCOR$	$\dot{N}H_2CONH\dot{N}H_2$	$\dot{N}H_2COCH_2CO\dot{C}H_2CO_2R$
(EE)	$\dot{C}H(OR)_3$	$R\dot{C}O\dot{C}OR$	$\dot{C}H_2=CH\dot{C}OR$	$R\dot{C}O(CH_2)_2\dot{C}OR$	$HO\dot{C}H=CH\dot{C}H=CH\dot{C}HO$
(EN)	$Cl\dot{C}H_2\dot{C}N$	$R\dot{C}H_2\dot{C}OAr$	$R\dot{C}OCH_2\dot{N}H_2$	$R\dot{N}HCH=CH\dot{C}OR$	$\dot{N}H_2COCH_2NH\dot{C}HO$

(•) — условно локализуемое положение реакционного центра.

Отметим несколько ключевых особенностей 1,1-бинуклеофилов:

1) Бинуклеофильность отлична от «просто» нуклеофильности. При включении в цикл бинуклеофил обязан образовать связи с двумя электрофильными соседями. Естественно, что «мононуклеофильные» триметиламин или анион 2-нитропропана к гетероциклизациям не способны.

2) Бинуклеофил способен образовать с будущими соседями по циклу либо только две σ -связи, либо еще и дополнительную π -связь. Первый случай ограничивает использование ряда бинуклеофилов в синтезе сопряженных циклов. Так, трудно вообразить диметиламин или нитрозтан фрагментами для построения гетероароматических ядер. Между тем эти реагенты используются как бинуклеофилы в синтезах насыщенных циклов.

3) Понятие 1,1-бинуклеофилов обобщимо на случай 1,1-тринуклеофилов, учитывая потенциальную способность нуклеофила являться узловым атомом в голове моста полициклической

* Осознавая, что термин плох (возможно, «гетерофильность» или амфотерность [23] более адекватны (по смыслу), мы, тем не менее, будем употреблять его далее. Ранее автор содействовал распространению термина «амбифильность» именно в контексте средства к обоим — электрофильному и нуклеофильному — типам реагирования [24].

структуры (ср. аммиак в синтезе уротропина или известную рециклизацию последнего под действием нитрометана в нитротриазадамантан).

4) Лишь простейшие гидриды 6 группы (вода, сероводород и т. д.) могут выступать как бинуклеофилы (ср. синтезы фуранов и солей пириллия). Хотя примеры гетеросистем с трехкоординационными кислородом или серой хорошо известны (ср. S- или O-алкилированные катионы тиофена или дибензофурана [9, 10]), описанные методы их синтеза не включают участия 1,1-бинуклеофильных частиц.

Заметим, наконец, что EN-тип реагента — более высокий уровень абстрагирования, чем традиционный «синтон». Синтон часто понимают как некий класс синтетически эквивалентных (взаимозаменяемых) реагентов, например, бромуксусный альдегид и его ацеталь. В свою очередь, EN-тип включает синтоны однотипной функциональности, причем как более окисленные, так и более восстановленные. Например, бромуксусный альдегид, дихлорэтан и глиоксаль с разной степенью ненасыщенности относятся к единому типу 1,2-бизлектрофилов.

Следует подчеркнуть главную особенность классификации реагентов по EN-типам — она относится к поведению данного реагента лишь в данной реакции. Например, гидроксилламин является 1,2-бинуклеофилом в синтезах изоксазолов, но будет, естественно, 1,1-бинуклеофилом в синтезах N-оксидов пиридинов. Ацетон может выступать (в зависимости от реакции) как 1,1-бизлектрофил, 1,2-амбифил или 1,3-бинуклеофил. Гибкость подобной классификации состоит именно в том, что потенциальная многозначность способов реагирования данной молекулы компенсируется абсолютностью определения ее EN-типа, если известен механизм реакции.

4. EN-ТИПЫ РЕАГЕНТОВ. ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В СИНТЕЗЕ ПИРИДИНОВОГО ЯДРА

Используем классификацию реагентов по EN-типам для анализа следующей проблемы: как именно распределяются реагенты по типам в синтезах, скажем, пиридинового ядра — наиболее типичного представителя шестичленных гетаренов. Между тем такая постановка вопроса требует весьма отчетливых критериев выбора, во-первых, используемых литературных источников, во-вторых, самих структур, относимых к «пиридинам», в-третьих, методов конструирования пиридинового ядра.

Отбор литературных данных. Методом синтеза пиридинового ядра посвящены обширные главы в сериях обзоров по гетероциклической химии [20, 25—28], ряд монографий [29—31] и серия специализированных обзоров по химии пиридина [32—34]; в последние годы серьезное внимание было уделено также синтезам нитропиридинов [35, 36]. Для отбора данных мы использовали в первую очередь наиболее информативные источники [32—34], содержащие затабулированные данные по синтезам конкретных пиридинов вплоть до 80-х годов, пополняя их по мере возможности как более ранними, так и более поздними ссылками. Опыт формирования компьютерной базы данных по синтезам пиридинов обсуждается в отдельном сообщении [37].

Отбор структур и реакций. Первоначально мы использовали довольно жесткие критерии отбора синтезов пиридинов (см. схему 3), ограничившись рассмотрением одно- и двухкомпонентных синтезов максимально ненасыщенных пиридинов. Фактически на первом этапе отбирались самые традиционные способы образования связей C—C и C—N в гетероциклах, т. е. реакции внутри- или межмолекулярного нуклеофильного замещения, присоединения к активированным кратным связям и конденсации (присоединения—отщепления). На схеме 3 первоначальный отбор соответствует движению по стрелке вниз (горизонтальные линии — отбраковываемые факты); в дальнейшем, шаг за шагом, мы предполагали устранять введенные ограничения, т. е. двигаясь на схеме 3 в направлении, обратном стрелке.

Критерии отбора структур и реакций

Синтезы пиридинов

- ↓ (Отбор реакций по типам конструирования цикла)
- Рециклизации
 - Расщепление аннелированных ядер

Циклизации

- ↓ (Отбор реакций по механизмам циклизации)
- Электроциклические процессы и реакции циклоприсоединения с невыраженной полярностью в реагентах
 - Радикальные реакции
 - Циклизации со скелетными перегруппировками
 - Каталитические процессы с неясным механизмом

Гетеролитические циклизации

- ↓ (Отбор реакций по числу компонент синтеза)
- Трех- и более компонентные синтезы

Одно- и двухкомпонентные синтезы

- ↓ (Отбор структур по типу аннелированных циклов)
- Аннелированные бензольные ядра и гетероциклы
 - Аннелированные 3- и 4-членные циклы

Моноциклы (в т.ч. аннелированные алициклами)

- ↓ (Отбор структур по степени ненасыщенности)
- Ди-, тетра- и гексагидропиридины

Максимально ненасыщенные пиридины (в т.ч. пиридоны и т.д.)


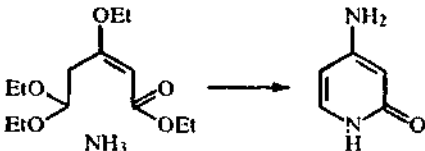
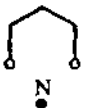

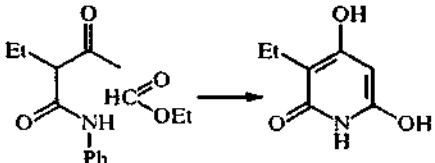
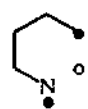

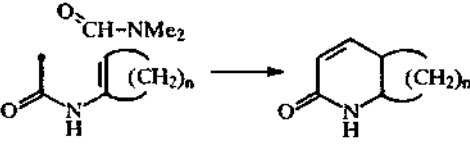
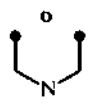

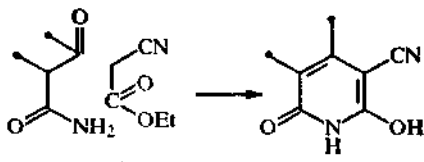
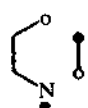

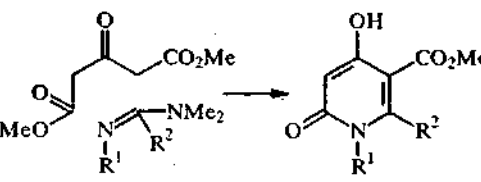
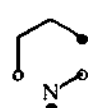

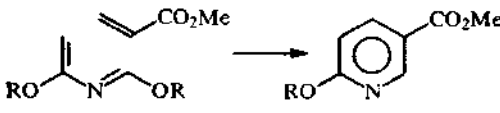
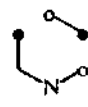

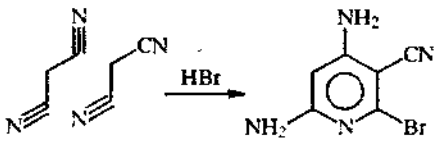


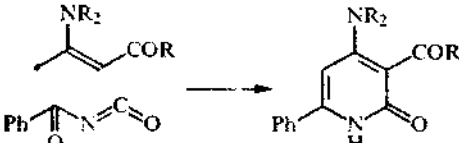
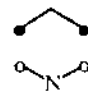
Итого: одно- и двухкомпонентные гетеролитические циклизации максимально ненасыщенных пиридинов, в т.ч. содержащих аннелированные алициклы.

Типичные примеры двухкомпонентных синтезов пиридинов (взятые «наугад» из базы данных [37]) приведены на схеме 4. Тем самым, мы иллюстрируем, во-первых, все типы, соответствующие сборкам со схемы 1 (имеется пример для каждого случая), во-вторых, способ, каким следует определять EN-тип реагента для конкретного синтеза*, в-третьих, как выражать EN-тип графически. Следуя принципам отбора схемы 3, мы относили к гетеролитическим циклизациям лишь такие примеры циклоприсоединения и электроциклизации, когда влияние заместителей явно указывало на EN-тип реагента.

Для каждой реакции и структуры, удовлетворяющей критериям схемы 3, рассматривалось отнесение реагента к определенному EN-типу, аналогично

* Метки черного и белого цвета на схеме 4 указывают соответственно на нуклео- или электрофильный центры в реагенте.

Примеры известных двухкомпонентных синтезов пиридинов и отнесения реагентов к разным EN-типам

Схема сборки	Пример реакции	EN-тип реагента
		 <p>1,5-EE + 1,1-NN</p>
		 <p>1,5-NN + 1,1-EE</p>
		 <p>1,5-NN + 1,1-EE</p>
		 <p>1,4-EN + 1,2-EN</p>
		 <p>1,4-EN + 1,2-EN</p>
		 <p>1,4-EN + 1,2-EN</p>
		 <p>1,3-NN + 1,3-EE</p>
		 <p>1,3-NN + 1,3-EE</p>

тому, как это делалось для схемы 4. Общее количество проанализированных способов синтеза приведено на схеме 1 в виде цифры, отвечающей тому или иному способу сборки пиридинового скелета. Результаты встречаемости* реагентов различного EN-типа приведены на схеме 5.

Схема 5

Распределение реагентов в синтезах пиридинов по размеру цепи и природе концевых реакционных центров

Размер/Тип	Бизлектрофилы (EE)	Амбифилы (EN)	Бинуклеофилы (NN)
1,1	8	—	129
1,2	—	81	—
1,3	289	—	289
1,4	—	81	—
1,5	129	—	8
1,6	—	130	—

5. РАЗРЕШЕННЫЕ И ЗАПРЕЩЕННЫЕ ТИПЫ РЕАГЕНТОВ В СИНТЕЗЕ ПИРИДИНОВОГО ЯДРА. ПРАВИЛО АЛЬТЕРНИРОВАНИЯ

Доминирование тех или иных EN-типов в синтезе пиридинов полагалось априорно неизвестным. Между тем анализ данных схемы 5 позволяет видеть отчетливую кластеризацию реагентов разных EN-типов по принципу «встречаются» или «не встречаются вообще». Более того, можно уверенно связать встречаемость EN-типа реагента с четностью длины цепи реагента и электронной природой концевых групп. Например, реагентами с нечетной длиной цепи оказываются, как правило, либо бизлектрофилы (EE) либо бинуклеофилы (NN), но никогда — амбифилы (EN). Действительно, с одной стороны, хорошо известными нечетными бизлектрофилами для синтеза пиридинов являются производные монокарбоновых кислот (1,1-EE), трехуглеродные фрагменты типа 1,3-дикарбонильных соединений (1,3-EE) и пятизвенные реагенты типа глутаконового диальдегида (1,5-EE). С другой стороны, типичные нечетные бинуклеофилы — амины (1,1-NN), енамины (1,3-NN) и некоторые 1,5-бинуклеофилы с атомом азота в середине или на конце цепи.

В свою очередь, среди реагентов с четной длиной цепи не встречаются EE- или NN-типы; это всегда — амбифильные частицы. Характерные примеры четных амбифилов — метилкетоны, нитрилы, изоцианаты, содержащие смежные центры противоположной природы (1,2-EN), а в качестве 1,4-амбифилов обычно выступают енамиды или енамины β-дикарбонильных соединений. Для полноты картины заметим, что четные 1,6-реагенты, в которых цепь замыкается в цикл гетеролитически, с очевидностью амбифильны.

Для удобства разобьем реагенты в синтезах пиридина на два класса, которые условно назовем «разрешенными» (встречаются) и «запрещенными» (не встречаются):

— разрешенные:	EE	1,1-	1,3-	1,5-
	EN	1,2-	1,4-	1,6-
	NN	1,1-	1,3-	1,5-
— запрещенные:	EE	1,2-	1,4-	1,6-
	EN	1,1-	1,3-	1,5-
	NN	1,2-	1,4-	1,6-

* В случаях встречаемости того или иного EN-типа более чем в двадцати ссылках мы ограничивались подсчетом ссылок в обзорах [32—34]. Если же EN-тип встречался в виде единичных примеров или не встречался вовсе, цифра (или прочерк) на схемах 1 и 5 отвечает общему числу ссылок, известных автору.

Тогда полученное эмпирическое правило можно сформулировать так: в реагентах, «разрешенных» для синтезов пиридинов, четность цепи обратна равенству концевых функций.

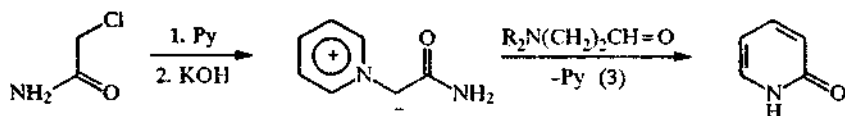
Действительно, каждая из категорий (четность и равенство) имеет только два логически допустимых значения (чет-нечет и равное-неравное). В предлагаемом правиле равенство функций на концах цепи связано с четностью как бы «обратной пропорциональностью». Именно: если цепь четна, реакционные центры на ее концах *неравны* по своей природе (имеют противоположную «фильность», т. е. реагент амбифилен). Наоборот, нечетность цепи отвечает равенству концевых функций (однородность реагента, т. е. либо биелектро, либо бинуклеофильность).

Дадим этому правилу более наглядную интерпретацию. Вообразим некоторый линейный и достаточно протяженный реагент (шаблон) с чередующимися электрофильными и нуклеофильными центрами. Очевидно, что реагенты, «разрешенные» для синтеза пиридинов, могут быть наложены на этот шаблон так, что их концы совпадут по электро- или нуклеофильности с таковыми в шаблоне. В свою очередь, «запрещенные» реагенты не могут быть наложены на шаблон с сохранением природы реакционных центров. Иными словами, *природу реакционных центров на концах цепи реагентов, используемых для синтеза пиридинов, можно установить усечением цепи с альтернирующими зарядами.*

Полученное правило в двух равноценных формулировках мы будем далее называть *правилом альтернирования в реагентах* (ср. [20]).

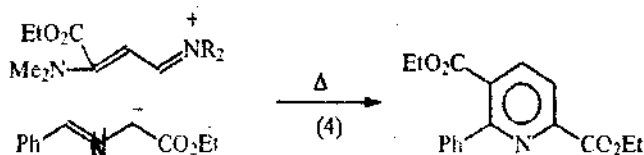
Заметим, что «запрещенные» реагенты — нечетные амбифилы (например, *O*-гидроксиламинсульфокислота (1,1-EN) или α -аминокетоны (1,3-EN)) или четные биелектрофилы (например, α -галогенкетоны (1,2-EE) или γ -оксокарбонильные соединения (1,4-EE)), — широко используемые для получения 5-членных гетероциклов, до сих пор не применялись как синтоны в одно- и двухкомпонентных синтезах пиридинов.

Пожалуй, одним из наиболее ярких примеров скрытого вовлечения в синтез «запрещенных» реагентов (при неявном соблюдении принципа альтернирования) является восходящая к работам Кренке [38] методология переполаризации запрещенной функции в реагенте путем ее маскировки, реакция (3) [39]:



Как видно, запрещенная 1,2-биелектрофильность исходного α -галоген-амида полностью подавляется трансформацией его в пиридиновую соль, стабильный илид которой — типичный разрешенный 1,3-бинуклеофил. (Аналогичным путем можно вовлекать в синтез запрещенные α -галогенкетоны [38].) Замаскированная электрофильность, однако, не исчезает и проявляется весьма специфически — первоначально присоединенный к реагенту пиридин элиминируется на последней стадии в виде уходящей группы.

Нам известна лишь единственная двухкомпонентная реакция (4) [40], которая могла бы трактоваться как исключение из правила альтернирования. Действительно, анионоидный реагент в реакции (4) на первый взгляд кажется 1,3-амбифилом (из-за сочетания электрофильной иминной и нуклеофильной карбанионной группировок в нечетной цепи):



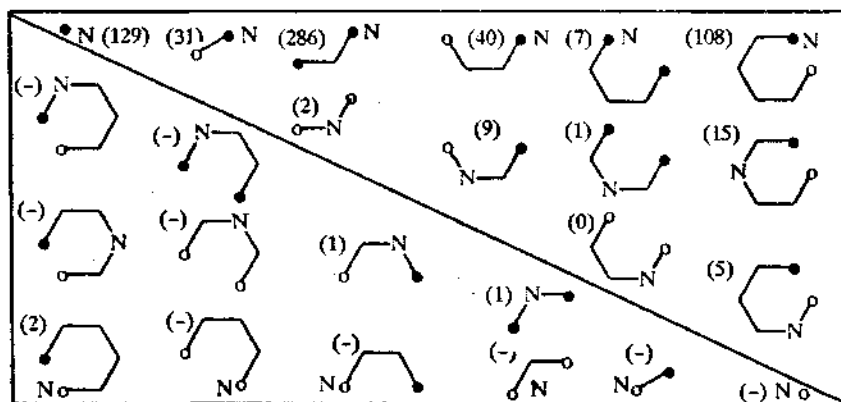
Между тем явный эффект сопряжения в анионе (π -система азааллильного типа) свидетельствует о том, что реагент в данной реакции выступает как обычный разрешенный 1,3-бинуклеофил.

6. ПРИНЦИП ГЕТЕРОАЛЬТЕРНИРОВАНИЯ

Помимо рассмотрения четности цепи и природы концевых групп полезно рассмотреть допустимые положения атома азота в скелете произвольного «разрешенного» реагента. (Заметим, что Поттс в своей классификации биелектрофилов [19] выделял реагенты с гетероатомами в цепи в отдельные подклассы.)

Схема 6

Допустимые положения атома азота
в разрешенных реагентах разных EN-типов



Показан размер цепи разрешенного реагента, электро- и нуклеофильная природа концевого атома (соответственно белый и черный цвета) и положение атома азота, входящего в скелет пиридина. Цифры соответствуют числу ссылок, в которых реагент был применен для синтеза пиридинового ядра. Структуры реагентов в правой верхней части встречаются наиболее часто, в левой нижней — практически не встречаются.

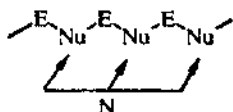
На схеме 6 показаны «разрешенные» реагенты, дополнительно разделенные на разные классы в зависимости от местонахождения гетероатома, и приведена частота встречаемости каждого класса. Для простоты восприятия (как это было сделано на схеме 4) концевые нуклеофильные атомы помечены черным, а электрофильные — белым кружком. Нетрудно убедиться, что справедливо следующее

правило гетероальтернирования:

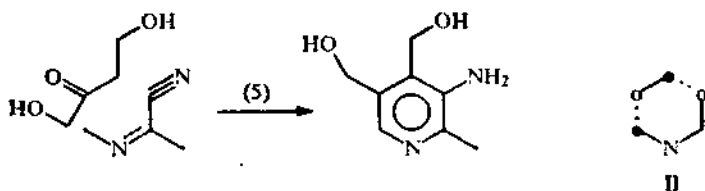
«Разрешенные» в синтезе пиридинов реагенты содержат гетероатом:

1) либо как нуклеофильный центр, 2) либо расположенный через четное число связей от нуклеофильного центра, 3) либо расположенный через нечетное число связей от электрофильного центра.

Пользуясь нашей моделью воображаемой цепи с альтернирующими центрами и сопоставляя её со схемой 6, легко видеть, что наиболее часто атом азота накладывается именно на те места цепи, где находился бы нуклеофильный центр:

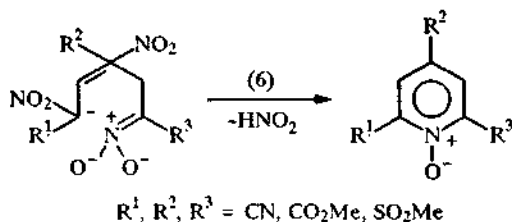


Нам известно два примера явного исключения из правила гетероальтернирования (но не альтернирования) среди двухкомпонентных синтезов. Первый из них — реакция (5), использованная Стивенсом [41] при разработке нового синтеза пиридоксина:



(На соответствующей схеме сборки II атом азота расположен рядом с нуклеофильным центром, что противоречит гетероальтернированию.) В этом случае неожиданное проявление СН-кислотности метильной группой вызвано «нестандартным» сочетанием заместителей в реагенте, по-видимому, за счет передачи электроноакцепторного влияния цианогруппы через кратную связь С—N.

Второй пример нарушения правила гетероальтернирования — необычная циклизация (6) [42]:



Реакция протекает, по-видимому, за счет карбанионной атаки по электрофильному атому азота аци-формы нитросоединения. В этом случае правило гетероальтернирования как бы инвертируется вследствие нетипичной электрофильной природы гетероатома. (Заметим, что применение реагентов с электрофильным гетероатомом в синтезах других гетероциклов распространено, однако при получении пиридинов, скорее, является «экзотичным», ср. [19—21].)

Следует заметить, что единственный тип реагента, который удовлетворяет правилу гетероальтернирования, но не встречается на схемах 4,6 (отсутствует в литературе по синтезам пиридинов), — 1,5-бизлектрофил со скелетом С—С—С—N—С.

7. ПОДХОДЫ К ИНТЕРПРЕТАЦИИ ПРАВИЛ

Следует полагать, что взаимосвязь между четностью цепи и полярной природой функций каким-то образом заключена в особенностях электронной структуры «разрешенных» реагентов. Заметим, что жесткий критерий максимальной ненасыщенности пиридинов (схема 3) влечет не менее жесткие требования наибольшей ненасыщенности ациклических структур. Как следствие, ациклические реагенты в первом приближении неплохо описываются в рамках сопряженных π -систем (существованием σ -системы аннелированного алицикла можно пренебречь). Исключение составляют, пожалуй, лишь σ -системы класса орто-эфиров, ацетали и их гетероаналоги; во всех остальных случаях несопряженные реагенты по крайней мере представимы в виде сопряженных систем. (Например, метилкетоны или β -дикарбонильные соединения представимы π -системами таутомерных енолов или депротонированных форм.) Таким образом, нужно сравнить, чем π -системы «разрешенных» реагентов отличаются от «запрещенных».

Известно, что при описании π -систем (например, в рамках простого метода Хюккеля [43]) различают два типа гетероатомов — атом X-типа, вносящий в π -систему два электрона (например, в енаmine), и атом Y-типа, вносящий один электрон (например, гетероатом циано- или карбонильной группы). Заметим, что нуклеофильность можно ассоциировать именно с атомом X-типа (а также изоэлектронным карбанионным центром), тогда как электрофильность присуща тем атомам (как правило, углеродным), которые смежны с гетероатомом Y-типа. Таким образом, дизайн π -сопряженных реагентов разных EN-типов сводится к комбинированию атомов X (в том числе карбанионов), группировок C—Y и произвольного числа атомов углерода, вносящих в π -систему один электрон. Последовательно рассмотрим возможные случаи.

1) В π -системе есть только один атом X или одна группа C—Y. Нетрудно видеть, что присоединение чисто углеродной цепи к атому X-типа может осуществляться лишь при четном числе углеродных атомов (ср. енамин, диенамин, дивиниламин). Очевидно, при этом π -системы результирующих реагентов (в силу банального сопряжения) обязаны быть *нечетными бинуклеофилами*. (Присоединение нечетной углеродной цепи необходимо повлечет радикальность π -системы.) По тем же причинам возможно присоединение только четного числа углеродных атомов к фрагменту C—Y (например, трансформация формальдегида в акролеин и дивинилкетон или переход от синильной кислоты к акрилонитрилу). В этом случае эффект сопряжения, естественно, приведет к *нечетному бизлектрофилу* (четная цепь плюс углеродный атом из C—Y).

2) Согласованное расположение групп X и Y в реагенте. Коль скоро появление возмущения в π -системе атомами X- и Y- типа вызывает естественную поляризацию цепи, дополнительное появление тех же атомов может быть согласованным или несогласованным по отношению к наведенным зарядам. Единственная возможность согласованного взаимодействия групп X и C—Y — сопряжение между ними, т. е. либо прямое их соседство либо винилология, т. е. четная цепь между ними. Это с очевидностью приведет к π -системам *четных амбифилов* (1,2-, 1,4- и т. д.)

3) Согласованное расположение нескольких групп X или нескольких групп C—Y. Назовем π -системы из двух предыдущих случаев *альтернантными*. Заметим, что к этой категории следует добавить примеры согласованного взаимодействия между парой однотипных (X, X или CY, CY) групп. В этом случае (чтобы избежать радикальных центров) требуется появление между группами заряженного углеродного атома (или винилогичной ему нечетной углеродной цепи), заряд которого должен быть противоположен формальному π -заряду соседей. Типичные примеры — карбанионный центр между двумя карбонилами (эквивалентен 1,3-дикарбонильному фрагменту) или карбокатионный центр между двумя аминогруппами (эквивалентен амидинам).

Заметим, что помимо рассмотренных трех случаев, где группы X и CY формируют скелет реагента, переходящий в образующийся цикл, можно согласованно добавлять к самой альтернирующей цепи заместители X- и CY-типа (по правилу плюс к минусу, а минус к плюсу), которые потом окажутся либо заместителями в кольце, либо уходящими группами. Разумеется, полученные реагенты также окажутся альтернантными.

Нетрудно видеть, что π -системы с согласованным расположением функций, названные нами *альтернантными*, оказываются либо нечетными бизлектро- или бинуклеофилами, либо четными амбифилами, т. е. «разрешенными» реагентами (ср. со схемами 4—6). Иными словами, воображаемая альтернирующая цепь, которую требовалось усекать в правиле альтернирования, оказывается вполне осязаемым объектом в рамках π -приближения.

π -Системы второй категории — где наблюдается хотя бы один случай несогласованного соседства двух групп X и CY (четная цепь между однотипными группами или заряженная нечетная цепь между противоположными) — назовем *неальтернантными*, пусть даже отдельные звенья цепи окажутся альтернантными. Ясно, что неальтернантные π -системы отвечают запрещенным реагентам.

Совершенно очевидно, что из альтернантных реагентов при гетеролитических реакциях могут образоваться исключительно четные циклы. Действительно, альтернирующая цепь (или ее более мелкие звенья) по чисто комбинаторной причине способна замкнуться лишь в четный цикл*. Нарушение чередования зарядов может повлечь формирование циклов нечетного размера.

Вместе с тем общеизвестно (см., например, правила Болдина для циклизаций [44]), что наиболее легко формируются 6- и 5-членные циклы (тем более — ароматические), поэтому конкурентным формированием циклов другого размера можно попросту пренебречь. Таким образом, нетрудно видеть, что «разрешенность» реагентов и справедливость правила альтернирования — следствие более глобального правила *контроля четности в гетеролитических процессах*. Любое отклонение от альтернирования в цепи способно повлечь либо замыкание нечетного цикла, либо процесс, конкурентный формированию четного ядра, например полимеризацию.

Хорошим примером потери однозначной четности с образованием широкой гаммы циклов разного размера (5-, 6- и 7-членных) являются реакции «запрещенных» реагентов — гидросиламина или гидразина с производными глутаконового диальдегида [9] («разрешенными» 1,5-бизлектрофилами, получаемыми раскрытием четных циклов пириллия или солей пиридиния).

Естественно, что правило *гетероальтернирования* вытекает из требования альтернантности реагентов только при условии замены нуклеофильного центра в сопряженной цепи на атом X-типа. Между тем допустимо (не рассматривавшееся выше) появление атома Y-типа в новом качестве — не как терминального, а как скелетного атома реагента. Именно таков атом азота в N-алкилиминах, N,N-диалкилиммониевых солях или 2-азабутадиене, а в более общем случае — иминный или иминиевый (например, в пиридине или его солях) тип гетероатома. Такой гетероатом за счет индуктивного влияния обычно приводит к повышению подвижности протона соседней связи СН (ср. известную СН-кислотность α -положения пиридина). Это влечет «неожиданную» нуклеофильность соседнего электрофильного углеродного атома. Именно в таких случаях следовало бы ожидать уникальных отклонений от сформулированного правила гетероальтернирования, что и наблюдается на практике (ср. реакции (4), (5), где аномалии связаны именно с наличием в реагенте иминогруппы).

Гетероатом указанного иминиевого типа имеется и в аци-форме алифатических нитросоединений, где он проявляет нетипичные электрофильные свойства (ср. аномальную реакцию (6)).

8. ФОРМАЛИЗАЦИЯ И ДАЛЬНЕЙШЕЕ ОБОБЩЕНИЕ ПРАВИЛ

Выше мы рассмотрели проблематику синтезов пиридинов только с одной стороны — путем анализа электронной структуры реагентов. Заслуживает анализа и другой аспект проблемы: *как меняется природа реакционных центров в реагенте после замыкания цикла?* Ответ на вопрос может состоять из двух частей: 1) как изменились реакционные центры, вошедшие

* В этом нетрудно убедиться, например, повертев в руках ожерелье любого размера с бусинами двух чередующегося цветов: для того, чтобы цвета чередовались по всему циклу, требуется, очевидно, четное число бусин в ожерелье.

в кольцо в качестве *скелетных* атомов и 2) как ведут себя функции, оказавшиеся *заместителями* в ядре. Для получения ответа необходимо вернуться к соответствию между атомами реагентов и продукта циклизации, т. е. к схемам сборки.

Схемы сборки, понимаемые как *реакционные графы*. Традиционные схемы сборки гетероциклических ядер (ср. схему 1) содержат неявную информацию о соответствии конкретных атомов реагента (тех, которые войдут в скелет) атомам формируемого цикла. В этом смысле схемы сборки выполняют функцию *отображения* атомов исходных веществ в атомы продукта реакции. В математической и компьютерной химии такие «отображающие» объекты давно получили название *реакционных графов* или *графов реакций* [1, 17].

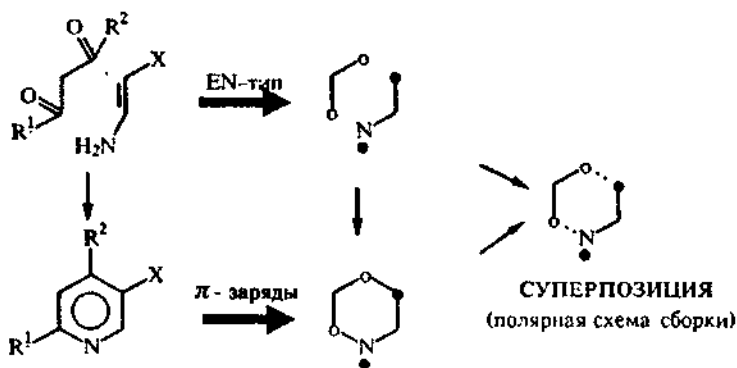
Поясним это на следующем примере. Уравнение какой-либо гетероциклизации в максимально упрощенном виде можно записать символически в виде пары молекулярных графов, заменив слева и справа атомы (входящие в цикл или оказавшиеся в нем) точками или вершинами графа, а скелетные связи цикла (как бывшие в реагентах, так и вновь появившиеся) — линиями или ребрами графа. Все остальные атомы и связи попросту удалим. Теперь нужно занумеровать атомы слева и справа так, чтобы безошибочно знать происхождение каждого циклического атома и судьбу каждого атома реагента. Полагая механизм реакции известным, это нетрудно сделать: произвольно занумеровав атомы слева, присвоим те же номера атомам справа, зная, каким предшественникам они соответствуют. Только теперь можно получить классическую схему сборки, наложив молекулярный граф цикла на граф ациклических предшественников так, чтобы отождествились вершины с одинаковыми номерами, а вновь образовавшиеся связи (ребра) чем-то отличались от сохранившихся, например, обозначались пунктиром.

Таким образом, классические схемы сборки можно, наконец-то, назвать тем, чем они в действительности и являются, — это графы реакций циклизации (ср. с аналогичной конструкцией графов рециклизаций [1]). Заметим, что любая конструкция графов реакций именно тем и полезна, что позволяет анализировать чисто математическую их сторону, абстрагируясь от конкретных носителей (например, изучая сходство реакций с одинаковыми графами, перечисляя число теоретически возможных графов и т. д.), что весьма важно в компьютерных приложениях к химии.

Используя правила альтернирования и гетероальтернирования, нетрудно, казалось бы, ввести представление об электро- и нуклеофильных центрах в классические способы сборки со схемы 1, попросту дополнив их метками для реакционных центров. Между тем такие схемы сборки отнюдь не окажутся новыми графами реакций. Мы не имеем права наносить метки электро- и нуклеофильности на *отображение* до тех пор, пока не будем располагать встречной информацией о природе реакционных центров в конечном продукте циклизации.

Общеизвестно, что строение и реакционная способность пиридинового ядра адекватно описывается в терминах чередующихся электро- и нуклеофильных центров. Действительно, внешние нуклеофилы с легкостью атакуют электрофильные α - и γ -положения, тогда как электрофильная атака направляется по нуклеофильному атому азота или в β -положения (с менее выраженной нуклеофильностью). Такое альтернирование центров адекватно отражается, например, распределением π -заряда в пиридиновом ядре.

Теперь можно уверенно осуществить «суперпозицию» скелетных атомов реагентов и продукта, помечая каким-либо образом (скажем, черно-белыми метками) нуклео- и электрофильные центры в исходных и конечной структурах. Например, при конденсации какого-либо енамина с каким-либо 1,3-дикарбонильным соединением соответствующие цвета меток реагентов и продукта совпадают:



Нетрудно видеть, что и в более общем случае при наложении «разрешенных» ациклических реагентов с альтернирующими центрами на циклическую альтернирующую систему пиридина природа реакционных центров как бы сохраняется. И наоборот, при произвольном разбиении пиридинового ядра на одну или две части (процедура, эквивалентная ретросинтезу) получаются либо четные амбифилы, либо нечетные биелектро- или бинуклеофилы. Заметим, наконец, что положение гетероатома в пиридине относительно электро- и нуклеофильных центров совпадает с правилом гетероальтернирования. Иными словами, справедливо более общее

правило наследования:

Природа реакционных центров ациклических альтернирующих реагентов наследуется скелетными атомами четного сопряженного цикла пиридина.

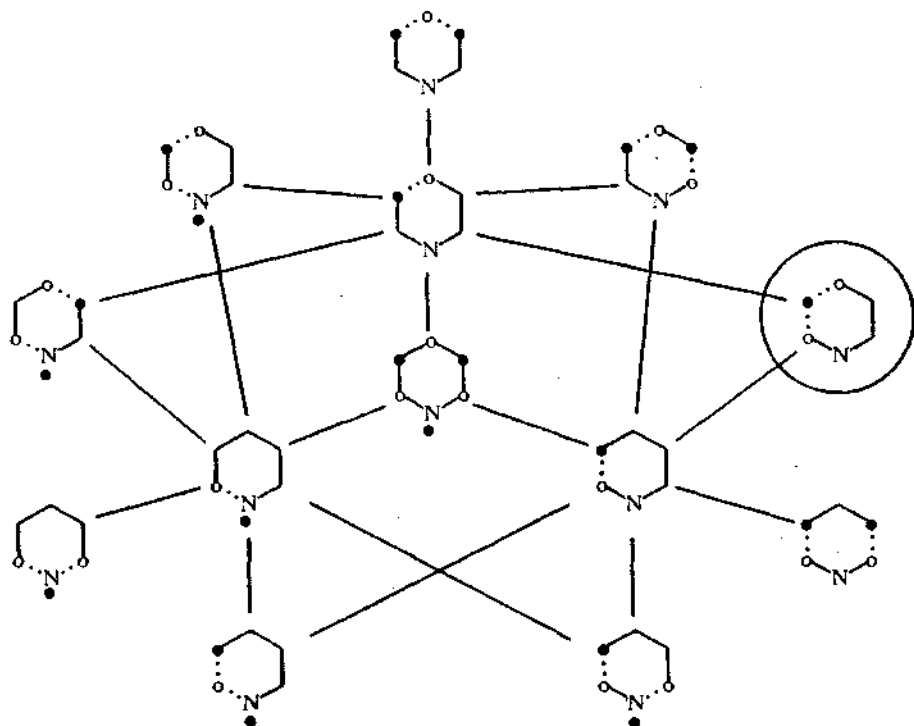
В свою очередь, при выборе оптимальных ациклических предшественников пиридинового ядра следует руководствоваться обратным принципом — магическим правилом «структура—синтез»:

Оптимальная природа реакционных центров в ациклических реагентах, выбираемых для построения пиридина — четного цикла с альтернирующими π -зарядами, определяется принципом наследования.

Именно теперь в силу сквозного соответствия между центрами реагентов и продукта можно ввести понятие о полярных схемах сборки, показывающих не только местоположение образующихся связей, но и однозначное местонахождение электро- и нуклеофильных центров, например, в виде белых и черных меток* на концах пунктирной линии. Заметим, что допустимое распределение меток «предначертано заранее» правилом наследования, а следовательно, такую раскраску метками концов пунктирной линии можно сделать единственно возможным способом. Таким образом, малоинформативная схема 1 трансформируется в новую — наделенную ясным химическим смыслом — схему 7, где стандартные схемы сборки заменены на полярные. Схема 7 комбинаторно исчерпывает разрешенные одно- и двухкомпонентные синтезы пиридинов: их может быть только двенадцать. Одиннадцать из них, действительно, реализованы экспериментально (ср. с данными схем 1, 4). Обнаружение «последнего» должно придать предлагаемой схеме известную элегантность, строгость и логическую завершенность.

* Альтернативным выражением полярных схем сборки может явиться введение символов «+» и «-» (что удобно для полиграфии) или векторной стрелки, идущей от нуклеофильного центра к электрофильному (полезно для комбинаторного перечисления); предлагаемая же символика, по-видимому, наиболее наглядна.

Полярные схемы сборки скелета пиридина, разрешенные правилом гетероальтернирования



Показаны теоретически допустимые одно- и двухкомпонентные сборки ядра пиридина, отвечающие экспериментально наблюдаемым синтезам (неизвестный тип синтеза отмечен кружком). Белые и черные метки отвечают E- и N-центрам в реагентах. В центре схемы показано распределение E- и N-центров в ядре пиридина. Линии показывают альтернативы образования связей при переходе от двухкомпонентных синтезов к однокомпонентным.

Обобщение правил на функциональные группы. Беглый анализ экспериментального материала по расположению функций в пиридинах, получаемых из альтернантных реагентов, свидетельствует о существовании «вторичного эффекта наследования». Как мы рассмотрели выше, альтернирующая скелетная цепь реагента допускает появление экзо-заместителей только той природы, которая не меняет альтернирования в цепи. В частности, электронодонорные функции X-типа или электроноакцепторные функции CY-типа могут появиться лишь у скелетных центров противоположной природы.

Тогда, в силу правила наследования, экзо-функциональные группы из реагентов перейдут в циклическую структуру так, что окажутся у центров противоположной природы. В частности, донорные группы (OH, SH, NH₂, галогены) должны оказаться в электроноакцепторных α - и γ -положениях, порождая соответствующие α - и γ -пиридоны, их гетероаналоги или их таутомеры. Наоборот, электроноакцепторные заместители (карбоксо-, циано-, нитрогруппа и т. д.) «обязаны» появиться в слабодонорном β -положении. Действительно, именно такой тип расположения функций наиболее характерен для продуктов гетероциклизаций (см. например, схему 4). Исключения из этой отчетливо доминирующей тенденции в принципе известны, но не типичны.

Заметим, выходя за рамки темы обзора, что помимо правил типа «структура—синтез» возможны дальнейшие сквозные корреляции типа

«синтез—реакционная способность». Действительно, своеобразная «генетическая память» реагента, замкнутого в цикл, проявляется в дальнейших гетеролитических реакциях пиридина, например в селективности реакций ароматического электрофильного и нуклеофильного замещения. В результате некоторые классы замещенных пиридинов в гетеролитических синтезах являются как бы «доступными дважды» (как путем циклизаций, так и замещения), например $\alpha(\gamma)$ -окси- и аминопроизводные или β -нитропиридины. И наоборот, для получения β -окси- и аминопиридинов или $\alpha(\gamma)$ -нитропроизводных следует искать обходные пути [21]. Новые перспективы в этой области открывают реакции, протекающие с «обращением» правила гетероальтернирования (ср. запрещенное расположение функций в продукте реакции (6)).

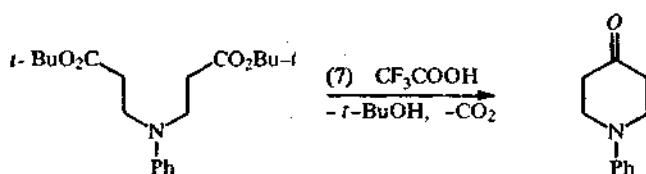
9. РАСШИРЕНИЕ ПРАВИЛ: ДРУГИЕ ПИРИДИНОВЫЕ СТРУКТУРЫ И ЦИКЛИЗАЦИИ

Проведенный анализ касался максимально ненасыщенных пиридинов и простейших одно- и двухкомпонентных циклизаций. Рассмотрим применимость правил, двигаясь в обратном направлении по схеме 3.

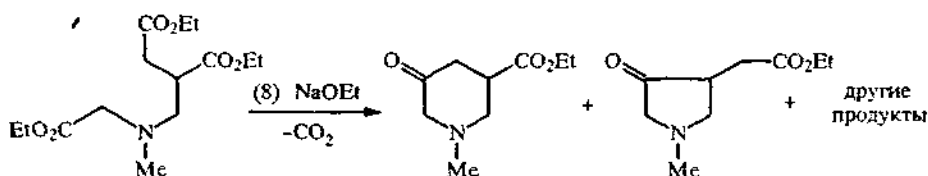
Гидрированные структуры пиридинов. Правила, полученные для ароматических структур пиридинов, оказываются отчетливым ориентиром при классификации синтезов более гидрированных структур. Предложенные правила соблюдаются весьма четко в двух случаях:

1) Исходные реагенты представляют собой более восстановленные, но тем не менее, сопряженные системы. Например, среди нечетных биелектрофилов можно заменять β -дикарбонильные производные на α,β -непредельные карбонильные соединения, карбоновые кислоты — на альдегиды и т. д. Образующиеся дигидропиридины легко окисляются (а их N-окиси — дегидратируются) в ароматические структуры.

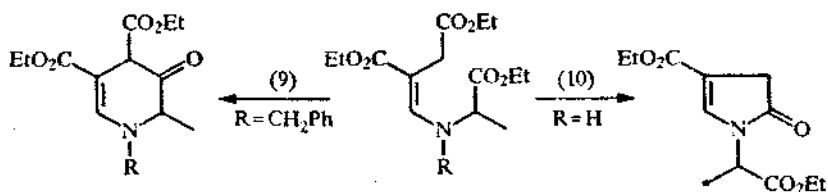
2) Ациклическая цепь полностью (или частично) насыщена, но сконструирована из сопряженных альтернантных реагентов. Например, в реакции (7) насыщенная цепь исходного типа реагентов получается из алкилакрилатов и аминов (по правилу), и общая реакция подчиняется принципу гетероальтернирования [45]:



В случае же, когда функции в насыщенной цепи неальтернантны (созданы на основе одного или более неальтернантных предшественников), «запрещенный» синтез пиридинового скелета зачастую сопровождается ожидаемым конкурентным образованием нечетного цикла. Хорошим примером является реакция (8) [25, 45]:

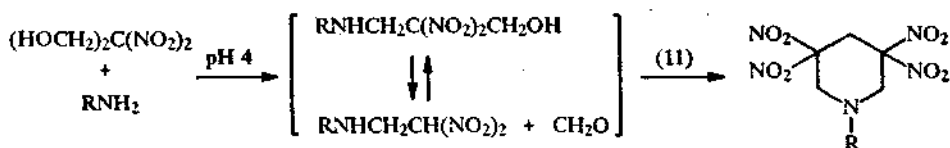


в которой ациклический предшественник получен из «запрещенного» 1,3-амбифильного глицина. Еще более яркий пример использования неальтернантного реагента с несогласованной функциональностью для синтеза пиридинов продемонстрировал Козн [47]:

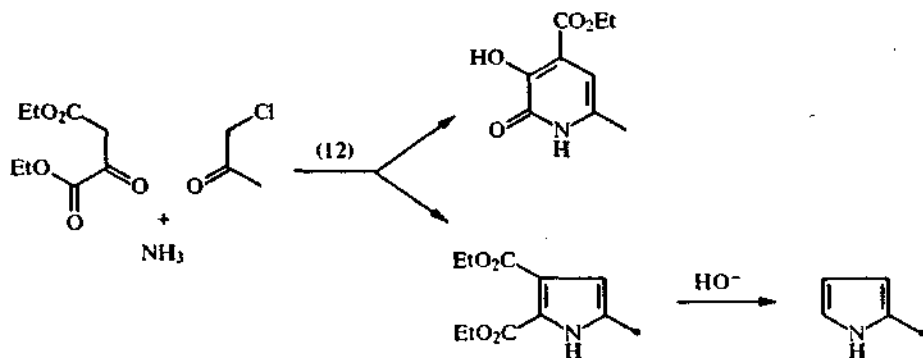


реакция (9) протекает с нарушением принципа гетероальтернирования, приводя (после окисления) к пиридиниевой соли. Попытка провести ту же реакцию с *N*-незамещенным субстратом для образования некваaternизованного пиридина привела к ожидаемому формированию пиррольного ядра (реакция (10)).

Многокомпонентные синтезы пиридинов. Обилие многокомпонентных синтезов пиридинов (см., например обзор [48]) сполна компенсируется простотой их интерпретации — подавляющее большинство из них жестко следуют рассмотренным правилам. «Кажущаяся простота и алхимичность», отмечаемые для этих синтезов [5, с. 38], давно нашли отражение в присвоении этим реакциям имен первооткрывателей. Действительно, знаменитые именные четырехкомпонентные синтезы по Ганчу, Чичибабину, Петренко—Криченко, Редделину или трехкомпонентные синтезы по Гаттерману—Ските, Мейеру—Мору, Гуареси—Торпу [49, 50], в которых альтернантные реагенты, подобно бусинам противоположного цвета формируют альтернирующий пиридиновый скелет, полностью соответствуют правилам, предлагаемым в настоящем обзоре. Одним из примеров многокомпонентной сборки является реакция (10) [51]. Стадии предложенного механизма включают как формирование, так и расщепление связей C—C реагента:

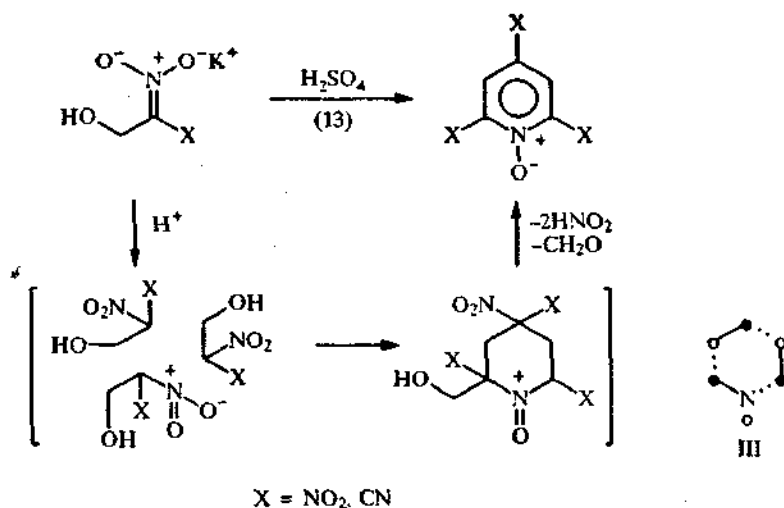


Именно среди трехкомпонентных синтезов впервые в явном виде появляется «запрещенный» α -галогенкетон. Этот реагент был использован Фейстом еще в 1902 г. [52] в реакции (12) с щавелевоуксусным эфиром и аммиаком:



Побочно образуется, как и следовало ожидать, производное пиррола (выделено в виде продукта декарбоксилирования). Заметим, что отношение самого автора к синтезу однозначно (работа озаглавлена «Синтезы пирролов и фуранов»).

Серьезным тестом для наших правил является довольно необычная трехкомпонентная циклизация (13), обнаруженная для аци-форм 2,2-динитроэтанола и его 2-нитро-2-циано-аналога [53], приводящая к 2,4,6-замещенным N-оксиям пиридина. Механизм реакции не предложен, однако можно допустить, что реакция подчиняется правилу альтернирования (реагенты однозначно альтернантны):



Предлагаемая нами схема объясняет необычное («запрещенное») расположение функций (подразумевая электрофильность атома азота нитрогруппы и элиминирование одноуглеродного фрагмента) и согласуется с наблюдавшимся в эксперименте выделением окислов азота. Между тем, предлагаемая полярная схема сборки III для этого процесса, аналогично реакции (6), является как бы обратной принципу гетероальтернирования.

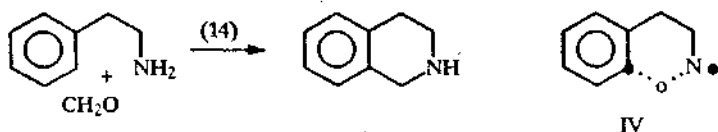
Гетероциклы содержащие аннелированное пиридиновое ядро. Для синтезов двухъядерных структур, содержащих пиридиновый фрагмент, интересующий нас случай наращивания пиридинового ядра на уже существующее используется довольно часто. Новые тактические идеи в этой актуальной области синтеза предложил Молина [54—56] буквально в самые последние годы (ранние работы см. в обзоре [35]). Нас будет интересовать поиск явных корреляций типа «структура—синтез» для таких систем и их сопоставление с правилами, найденными для пиридинов. Весьма бегло рассмотрим простейший случай аннелированного бензольного цикла (синтезы хинолинов и изохинолинов).

Естественная поляризация в ядре бензола, казалось бы, отсутствует, и можно ожидать, что полярные схемы сборки хинолинов и изохинолинов должны воспроизводить таковые для пиридинов. Между тем, общеизвестна склонность бензола к процессам электрофильного замещения, а нуклеофильное замещение типично лишь для отдельных активированных систем. Этот слабый фактор оказывает, тем не менее, ключевое влияние не только на частоту встречаемости разрешенных «пиридиновых» синтезов для бензопиридинов, но и приводит к выраженному нарушению правил для изохинолинов.

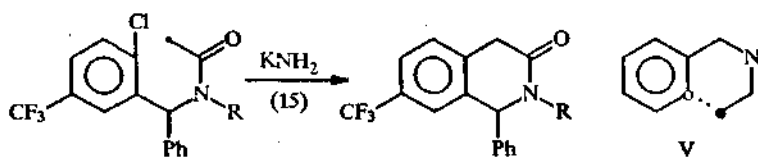
При получении изохинолинов возможны две группы синтезов [14, 25, 57], включающие образование двух разных С—С связей с бензольным ядром. В первом случае связь образует атом С₍₁₎, отвечающий α-положению в пиридиновом фрагменте. Следовательно, в реагенте ему должен отвечать электрофильный центр. Во втором случае связь образует атом С₍₄₎, отвечающий β-положению в пиридиновом фрагменте. Следовательно, его прототип в реагенте должен иметь нуклеофильную природу по отношению к бензольному фрагменту. Между тем в силу отмеченной склонности

бензольного ядра именно к SE-реакциям первый случай оказывается согласованным, а второй — нет.

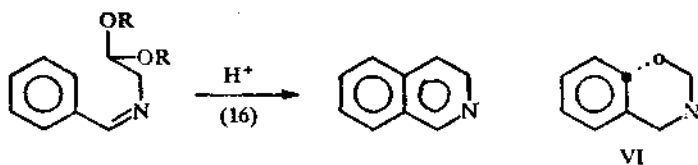
Действительно, первый случай (электрофильная атака атомом C₍₁₎) отвечает «разрешенным» реагентам и реакциям, имеет прямую аналогию с синтезами пиридинов и широко представлен в синтезах хинолинов (синтезы Бишлера—Напиральского, Пикте—Гамса, Пикте—Шпенглера), например, реакцией (13):



Второй обсуждаемый тип — нуклеофильное замещение в бензоле карбанионным центром C₍₄₎ — хотя и известен (реакция (15) [58]), однако совершенно нетипичен [57] для синтезов изохинолинов:



Вместо этого известна группа синтезов Померанца—Фрича (и его модификаций) с использованием «запрещенных» реагентов — производных глиоксаля (в реакции с бензиламином) или α-аминокетонов (в реакции с бензальдегидом), реакция (16):



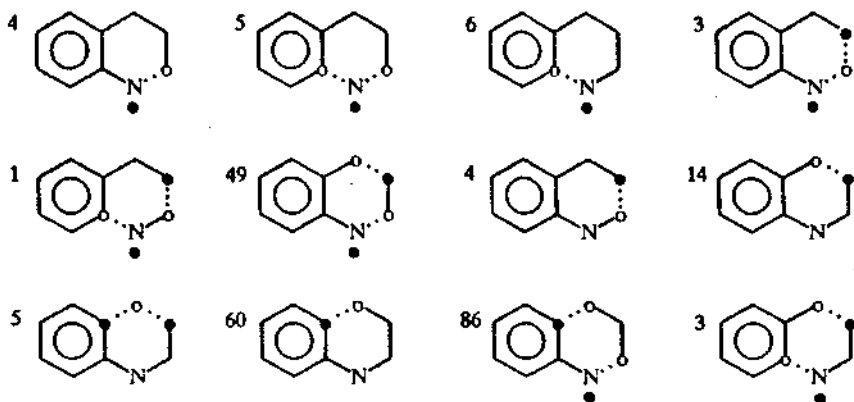
Очевидно, что эти синтезы, запрещенные правилами для пиридинов, протекают однозначно в ряду изохинолинов благодаря неучтенной правилами альтернирования скрытой нуклеофильности бензольного ядра (которая сохраняется даже в орто-положении молекулы исходного бензальдегида, реакция (16)).

Таким образом, аннелирование бензольного ядра по γ-связи к пиридиновому циклу вносит некоторые коррективы в правила «структура—синтез» для изохинолинов. Помимо обычных полярных схем сборки типа IV или V следует считаться с появлением нестандартных диаграмм типа VI, обусловленных своеобразной 1,2-бинуклеофильностью ядра бензола. Заметим, что такое подавление электрофильности γ-положения приводит к исчезновению ряда разрешенных реакций, а следовательно, несколько обедняет синтезы изохинолинов.

В случае синтезов хинолинов β-аннелированное бензольное ядро выступает в качестве согласованно расположенного заместителя по отношению к л-системе аннелированного пиридина. Связь C—C, которую может образовать с бензольным ядром углеродный атом, всего одна, а требуемая для электрофильной атаки природа атома C₍₄₎ согласуется с альтернированием в пиридиновом фрагменте.

В результате распределение синтезов хинолинов по классам (исключая электроциклизацию оксимов), приведенное на схеме 8, полностью подтверждает правила «структура—синтез», сформулированные для пириди-

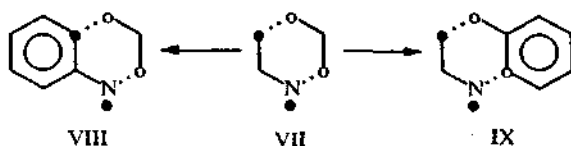
Полярные схемы сборки пиридинового фрагмента ядра хинолина



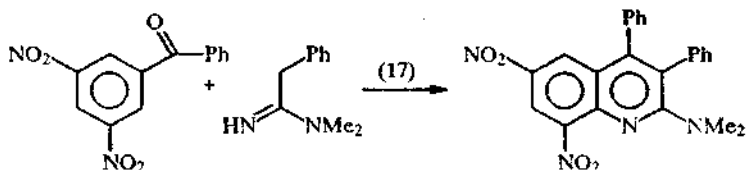
Показаны известные одно- и двухкомпонентные способы синтеза хинолинов. Белые и черные метки отвечают E- и N-центрам в реагентах. Цифры (из обзора [18]) показывают число ссылок по каждому типу синтеза.

на. Пожалуй, единственным исключением является реакция (2) (см. выше); впрочем, основным направлением этой реакции (именуемой синтезом индолов по Маделунгу [49, 50]) является формирование нечетного цикла.

Заметим, что двухкомпонентной схеме (3+3)-конденсации пиридинового ядра VII соответствуют в ряду хинолина две разных схемы сборки VIII и IX, отличающиеся расположением бензольного ядра в биелектро- или бинуклеофильном фрагменте:



Первой из схем (VIII) соответствуют самые распространенные синтезы хинолинов [14, 18, 25] — конденсация анилинов с 1,3-биелектрофилами (синтезы Скраупа, Конрада—Лимпах, Кнорра). Второй тип сборки (IX) значительно менее характерен из-за отмеченной слабой тенденции бензольного ядра к нуклеофильному замещению, однако введение электроакцепторных групп делает возможным и такой путь [59], реакция (17):

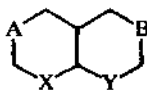


Завершая рассмотрение реакций, приводящих к пиридинам и родственным структурам, через призму предложенных правил заметим, что вне рамок обзора остаются методы синтеза, не являющиеся гетероциклизациями, но весьма родственные им. Несомненно, идея гетероальтернирования может быть плодотворно использована в анализе региоселективности при получении пиридинов реакциями циклоприсоединения, а также путем рециклизаций (последняя проблема обсуждалась в предыдущем сообщении сериала [1]).

10. ПРИМЕНЕНИЕ ПРАВИЛ К СИНТЕЗАМ ДРУГИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ. ГЕТЕРОАЛЬТЕРНАНТНЫЕ СИСТЕМЫ

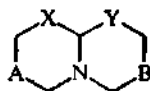
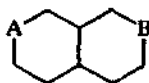
Предложенные в настоящем обзоре правила основаны на слишком общих принципах (альтернантные π -системы, комбинаторный контроль четности формируемого цикла, примеры сохранения природы реакционного центра в гетеролитических процессах), чтобы быть использованными только в дизайне синтезов пиридинового кольца. Разумно полагать, что замена гетероатома в пиридине — азота на кислород или серу — не должна повлечь существенных изменений в формулировках обсуждаемых правил. Кроме того, можно изменить пиридиновый цикл, вводя новые атомы азота в *мета*-положения (через четное число связей, т. е. не нарушая правил гетероальтернирования). Наконец, разобранные выше примеры бензаноалогов пиридина позволяют ожидать, что аннелирование бензольного фрагмента (в особенности по β -связи, как в хинолине) в гетероаноалог пиридина также расширит сферу объектов, где будут действовать правила.

Назовем гетероциклы, полученные путем мысленной модификации исходного пиридина по трем указанным направлениям, *гетероальтернантными*. Структура таких систем включает моноциклы и β -аннелированные бициклы и в самом общем виде отражается следующими типами (группа А),



X, Y, Z: C, N, O, S
A, B: N, O, S

Выделим в отдельную категорию (группа В) гетероальтернантные бициклы, содержащие циклы аннелированные по γ -связям (изобензоструктуры) или по α -связям к пиридиновому атому азота (например, хинолизины):



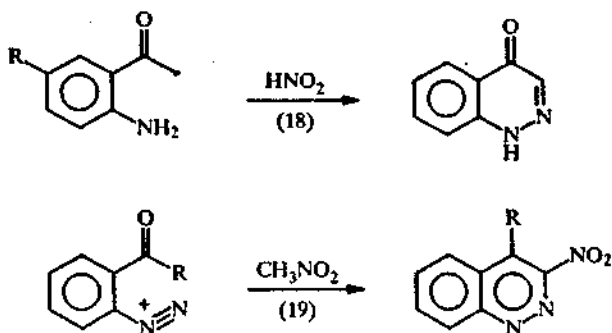
A, B, X, Y: C, N, O, S

Остальные гетероциклы, в которых имеется хотя бы один пример соседства гетероатомов или их *пара*-расположения, т. е. противоречие правилу гетероальтернирования, будем относить к негетероальтернантным.

Наш опыт показывает, что для гетероальтернантных систем группы А в приведенных выше правилах можно заменить слово «пиридин» на имя конкретного гетероцикла, без сколь-нибудь серьезного ущерба для сути. В гетероальтернантных системах группы В наряду с «разрешенными» реагентами вполне оправданно появятся «запрещенные». В негетероальтернантных системах правило гетероальтернирования будет нарушаться по определению, а правило альтернирования — проявляться в редких случаях. Для нечетных циклов следование каким-либо правилам неочевидно.

Заметим, что в синтезах негетероальтернантных ядер нередко конкурентное формирование нечетных циклов. Так, в реакциях гидразина с 1,4-дикарбонильными соединениями могут образоваться производные как пиридазинов, так и N-аминопирролов. Аналогично, реакции 1,4-диаминов с 1,2-дикарбонильными соединениями могут привести как к пиразинам, так и имидазолам.

Между тем, в синтезах негетероальтернантных систем можно избежать самой возможности образования нечетного цикла, воспользовавшись правилом альтернирования. В синтезах, скажем, циннолина этого можно достичь, используя альтернантные пары реагентов, например по методу Борше [60], где EN-тип реагентов отвечает 1,1-бизлектрофильному азоту и 1,5-бинуклеофильной цепи (реакция (18)), или, наоборот, по Баумгартену [61] на основе 1,1-бинуклеофильного нитрометана и 1,5-бизлектрофильной цепи (реакция (19)):



11. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРАВИЛ «СТРУКТУРА—СИНТЕЗ» В ДИЗАЙНЕ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЙ

Правила, рассмотренные в настоящем обзоре, относятся только к гетеролитическим процессам, что определяет все достоинства и недостатки подхода. Естественно, такие правила полезны при обзоре разнородного материала, формировании баз данных, в преподавании, в компьютерном или обычном планировании синтеза. Три аспекта применения этих правил в экспериментальной практике представляются центральными.

Во-первых, это более широкое вовлечение «запрещенных» реагентов в синтезы гетероальтернантных ядер и, наоборот, использование альтернантных реагентов в синтезах негетероальтернантных систем.

Во-вторых, необходим интенсивный поиск синтезов, подобных реакциям (6) или (13), т. е. синтезов, протекающих с обращением правила гетероальтернирования. Именно в этих двух случаях следует ожидать обнаружения синтезов, приводящих к необычному сочетанию функциональностей в продуктах.

В-третьих, отдельные классические синтезы, подчиняющиеся правилам гетероальтернирования, а следовательно, перспективные и лишь случайно «неоткрытые», следует открывать экспериментально, заполняя пустые клетки в теоретически разрешенных наборах схем сборки. Например, можно с уверенностью утверждать, что остался последний неоткрытый двухкомпонентный синтез пиридинов (и хинолинов), разрешенный правилами гетероальтернирования. Полярная схема сборки для этого неизвестного типа (заключена в круг на схеме 7) однозначно показывает, какой EN-тип реагентов должен быть выбран для ее реализации. Конкретизация заместителей или аннелированных циклов непринципиальна. Наше следующее сообщение посвящено экспериментальному обнаружению этого типа превращения.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Быстрый анализ большого числа ссылок был бы невозможен без оперативной работы и прекрасного обслуживания со стороны сотрудников библиотеки НИИТЭХИМ.

Автор искренне признателен С. В. Цитовскому (избравшему развитие принципов альтернирования темой дипломной работы в МГУ в 1993 г.) за поиск ряда ссылок, полезные дискуссии и помощь в составлении схем; вклад студента будет отражен в [37] и последующих работах.

Автор благодарен академику Н. С. Зефинову, руководителю лаборатории, коллеге и соавтору ряда публикаций, стимулировавшему ранний интерес автора к формальным моделям в химии, за критику в отношении предлагаемого подхода.

Профессора А. Л. Кури (Москва), А. Ф. Пожарский (Ростов-на-Дону), С. В. Риис (Лондон) своими замечаниями помогли улучшить используемую терминологию.

Автор признателен профессору А. Р. Катрицкому за внимание и интерес к ранним работам и полезные дискуссии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бабаев Е. В., Зефиоров Н. С.* // ХГС. — 1992. — № 6. — С. 808.
2. *Newkome G. R., Paudler W. W.* Contemporary Heterocyclic Chemistry: Synthesis, Reactions and Applications. — N. Y.: Wiley, 1982. — 422 p.
3. *Наметкин С. С.* Гетероциклические соединения. — М.: Наука, 1981. — 356 с.
4. *Acheson R. M.* An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds. — N. Y.: Wiley, 1977. — 501 p.
5. *Joule J. A., Smith G. F.* Heterocyclic Chemistry. — L.: Van Nostrand, 1972. — 362 p. (Рус. перевод: М.: Мир, 1975. — 400 с.)
6. *Albert A.* Heterocyclic Chemistry. An Introduction. — L.: Athlone, 1968. — 547 p.
7. *Katritzky A. R., Lagowski J. M.* Heterocyclic Chemistry. — L.: Wiley, 1960. — 274 p. (Рус. перевод: М.: ИЛ, 1963. — 288 с.)
8. *Paquette L. A.* Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. — N. Y.: Benjamin-Cummings, 1968. — 401 p. (Рус. перевод: М.: Мир, 1971. — 352 с.)
9. Comprehensive Heterocyclic Chemistry / Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees — Oxford: Pergamon, 1984. — Vols. 1—8.
10. Comprehensive Organic Chemistry/ Eds. D. Barton, W. D. Ollis. — Vol. 4. Heterocyclic Compounds. — Oxford: Pergamon, 1979. — 1228 p. (Рус. перевод: М.: Химия, 1985. — Т. 8. — 485 с.)
11. Heterocyclic Compounds / Ed. R. C. Elderfield. — N. Y.: Wiley, 1950. — Vols. 1—7. (Рус. перевод: М.: ИЛ, 1954. — Т. 1—7.)
12. Chemistry of Carbon Compounds/ Ed. E. Rodd. — Amsterdam: Elsevier, 1957. — Vol. 4. — 807 p.
13. Richter-Anschutz Chemie der Kohlenstoffverbindungen / Ed. R. Anshutz. — Leipzig: Acad. Verlag Ges., 1931. — Bd 3. — 413 S.
14. Houben-Weil Methoden der organischen Chemie. Bd E 7a (Heterene II) / Ed. R. P. Kreher. — Stuttgart, N. Y.: Thieme Verl., 1991. — Teil 1. — 938 S.
15. *Babaev E. V., Zefirov N. S.* // Bull. soc. chim. Belg. — 1992. — Vol. 101. — P. 67.
16. *Babaev E. V., Lushnikov D. E., Zefirov N. S.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1993. — Vol. 115. — P. 2416.
17. *Barone P., Chanon M.* Computer Aids to Chemistry / Eds. G. Vernin, M. Chanon. — Chichester: E. Horwood, 1986. 411 p. (Рус. перевод: Л.: Химия, 1990. — С. 19.)
18. *Jones G.* Quinolines / Ed. G. Jones. Part 1. — L.: Wiley, 1977. — P. 93.
19. *Potts K. T.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry / Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees. — Oxford: Pergamon, 1984. — Vol. 5. — P. 111.
20. *McKillop A., Boulton A. J.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry / Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees. — Oxford: Pergamon, 1984. — Vol. 2. — P. 67.
21. *Katritzky A. R.* Handbook of Heterocyclic Chemistry. (Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 9). — Oxford: Pergamon, 1985. — P. 382.
22. *Bures M. G., Jorgensen W. L.* // J. Org. Chem. — 1988. — Vol. 53. — P. 2504.
23. *Babaev E. V.* // Bull. soc. chim. Belg. — 1992. — Vol. 101. — P. 823.
24. *Бобровский С. И., Бабаев Е. В., Бундель Ю. Г.* // ХГС. — 1987. — № 2. — С. 203.
25. *Jones G.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry / Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees. — Oxford: Pergamon, 1984. — Vol. 2. — P. 395.
26. *Smith D. M.* Comprehensive Organic Chemistry / Eds. D. Barton, W. D. Ollis. — Oxford: Pergamon, 1979. — Vol. 4. Hetero-cyclic Compounds. — P. 3.
27. *Mosher H. S.* Heterocyclic Compounds / Ed. R. C. Elderfield. — N. Y.: Wiley, 1950. — Vol. 1. (Рус. перевод: М.: ИЛ, 1954. — Т. 1. — С. 311.)
28. *Campbell N.* Chemistry of Carbon Compounds / Ed. E. Rodd. — Amsterdam: Elsevier, 1957. — Vol. 4A. — P. 488.
29. *Muier-Bode H., Altpeter J.* Das Pyridine und seine Derivate in Wissenschaft und Technik. — Halle: W. Knapp Verlag, 1934. — 351 S.
30. *Чумаков Ю. И.* Пиридиновые основания. — Киев: Техніка, 1965. — 192 с.
31. *Schofield K.* Heteroaromatic Nitrogen Compounds. Pyrroles and Pyridines. — L.: Butterworths, 1967. — 434 p.
32. *Brody F., Ruby R.* Pyridine and Its Derivatives / Ed. E. Klingsberg. — N. Y.: Interscience, 1960. Part 1. — P. 99.
33. *Boodman N. S., Hawthorne J. O., Maskiantonio P. X., Simon A. W.* Pyridine and its derivatives. Supplement. Part 1 / Ed. R. Abramovich. — N. Y.: Interscience, 1974. — P. 185.

34. Pyridine and its derivatives. Supplement. Part 5 / Ed. G. R. Newkome. — N. Y.: Interscience, 1984. — 714 p.
35. Юровская М. А., Афанасьев А. З. // ХГС. — 1991. — № 7. — С. 867.
36. Русinov В. Л., Чурахин О. Н. Нитроазины. — Новосибирск: Наука (СО), 1991. — 346 с.
37. Бабаев Е. В., Цитовский С. И. // Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия. — В печати.
38. Krohnke F. // Angew. Chem. — 1953. — Bd 65. — S. 605.
39. Thesing J., Muller A. // Chem. Ber. — 1957. — Bd 90. — S. 711.
40. Gompper R., Sobota R. // Angew. Chem. — 1978. — Bd 90. — S. 808.
41. Pat. 2680743 USA / Stevens P.G. to General Aniline and Film Corp. // С. А. — 1955. — Vol. 49. — 6315.
42. Garming A., Kern D., Cohausz G., Hillert G., Gelbke P., Sewerin D. // Ann. — 1977. — Bd 00. — P. 1822.
42. Streitwieser A. Molecular orbital theory for organic chemists. — N. Y.: Wiley, 1961. — 489 p. (Рус. перевод: М.: Мир, 1965. — 435 с.)
43. Baldwin J. E. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1976. — P. 734.
44. Batey J. D., Jones G., Moore C. // J. Chem. Soc. (C). — 1967. — P. 2645.
45. Prill E. A., McElvain C. M. // J. Amer. Chem. Soc. — 1933. — Vol. 55. — P. 1233.
46. Cohen A., Haworth J. W., Hughes E. G. // J. Chem. Soc. — 1952. — Vol. 4. — P. 4374.
47. Фарберов М. И., Антонова В. В., Устаициков Б. Ф., Титова Н. А. // ХГС. — 1975. — № 12. — С. 1587.
48. Вацуро К. В., Миценко Г. А. Именные реакции в органической химии. — М.: Химия, 1976. — 528 с.
49. Surrey A. R. Name reactions in organic chemistry. — N. Y.: Academic Press, 1954. — 192 p. (Рус. перевод: М.: Госхимиздат. — 1962. — 300 с.)
50. Feuer H., Bachman G. B., May W. // J. Amer. Chem. Soc. — 1954. — Vol. 76. — P. 5124.
51. Feist F. // Ber. — 1902. — Bd 35. — S. 1545.
52. Gunderman K. D., Alles H. U. // Chem. Ber. — 1969. — Bd 102. — S. 3014.
53. Molina P., Conesa C., Velasco M. D. // Tetrah. Lett. — 1993. — Vol. 34. — P. 175.
54. Molina P., Vilaplana M. J., Pastor A. // Synlett. — 1992. — Vol. 11. — P. 873.
55. Molina P., Lorenzo A., Aller E. // Tetrahedron. — 1992. — Vol. 48. — P. 4601.
56. Kametani T. J., Fukumoto K. Isoquinolines / Ed. G. Grethe. — N. Y.: Wiley, 1981. — Part 1. — P. 139.
57. Fryer R. J., Early J. V., Zally W. // J. Heterocycl. Chem. — 1967. — Vol. 4. — P. 149.
58. Bard R. R., Strauss M. G. // J. Org. Chem. — 1977. — Vol. 42. — P. 435.
59. Borsche W., Herbert A. // Ann. — 1941. — Bd 546. — S. 293.
60. Baumgarten H. E., De Brunner M. R. // J. Amer. Chem. Soc. — 1954. — Vol. 76. — P. 3489.

Московский Государственный университет
им. М.В. Ломоносова, Химический факультет,
Москва 119899

Поступило в редакцию 05.07.93