

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. Иницирующая 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*.

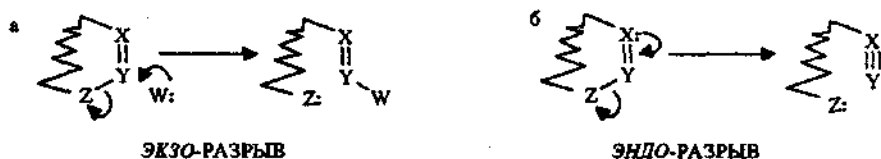
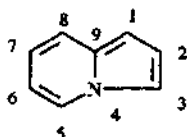


Схема 1. Типы процессов раскрытия циклов

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, помечая стрелкой направление сдвига электронной пары. Так, на схеме 2 изображен простейший представитель рассматриваемого класса — индолизин. Под термином «раскрытие 5 — 4» будем понимать процесс гетеролитического разрыва в скелете гетерозамещенного индолизина связи 4—5, в результате которого электронная пара цикла переходит на атом азота $N(4)$.

Схема 2

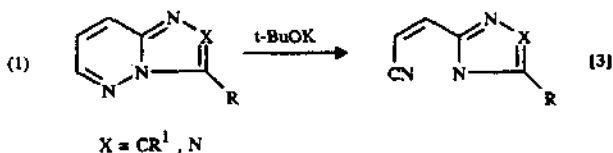


Ниже мы будем использовать индолизин в качестве единого прототипа как для наименования его гетероаналогов, так и для нумерации атомов в них, используя общепринятую нумерацию скелетных атомов, приведенную на схеме 2.

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 — 4 *эндо*-раскрытие.

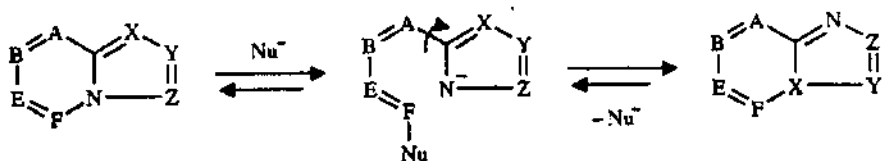


Причины, препятствующие протеканию *эндо*-разрывов шестичленных колец, будут рассмотрены при обсуждении теоретической модели,

описывающей процессы раскрытия аза- и гетерозамещенных индолизинов (раздел V). В настоящий момент мы лишь подчеркнем, что обсуждаемые ниже реакции раскрытия 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 образовании новой связи 5—1 с замыканием нового шестичленного цикла. При наличии в раскрытой форме плоскости симметрии (проходящей через связь C(9)—A 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

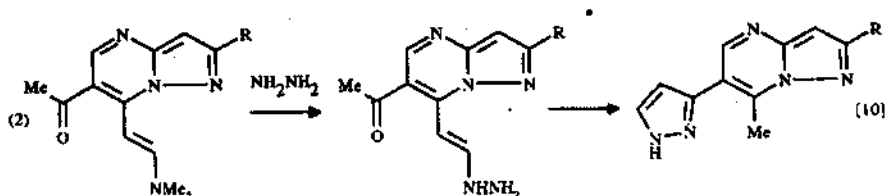
Зависимость легкости протекания этой перегруппировки от расположения гетероатомов и заместителей в бицикле была предметом обсуждения в ряде работ. Основные закономерности этой рециклизации суммированы в обзорах [4, 5]. Оказалось, что перегруппировка наиболее легко происходит при наличии аза- либо акцепторных заместителей в положениях 6 и 8 бицикла (т. е. в *мета*-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), главным отличием которой является 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 шестичленном кольце (6(8)-ацетил или циано-группа) также недостаточно.

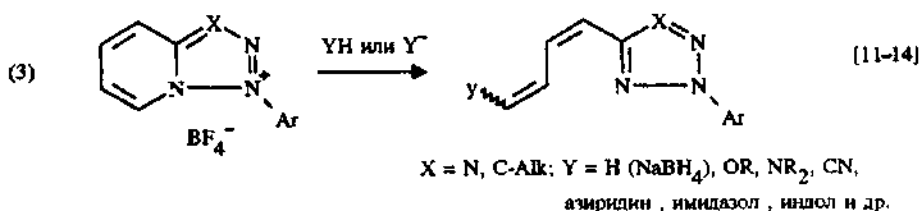
Другие (отличные от Димротовской) типы перегруппировок азаиндолизинов с экзо-раскрытием 5 → 4 на начальной стадии менее известны. Одним из таких альтернативных превращений является недавно обнаруженная рециклизация 3,8-диазаиндолизина в условиях гидразинолиза (пример 2). В данном случае разрыв 5 → 4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



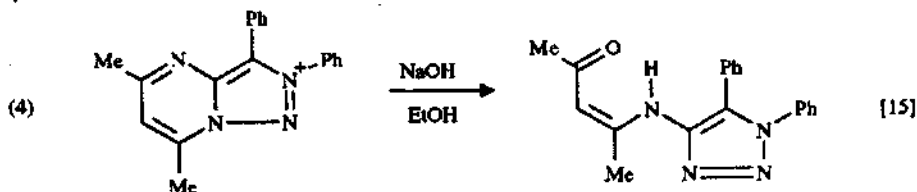
II. А. 2. Расщепление 5 → 4 бициклов с образованием моноциклов

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 (алкголят-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].



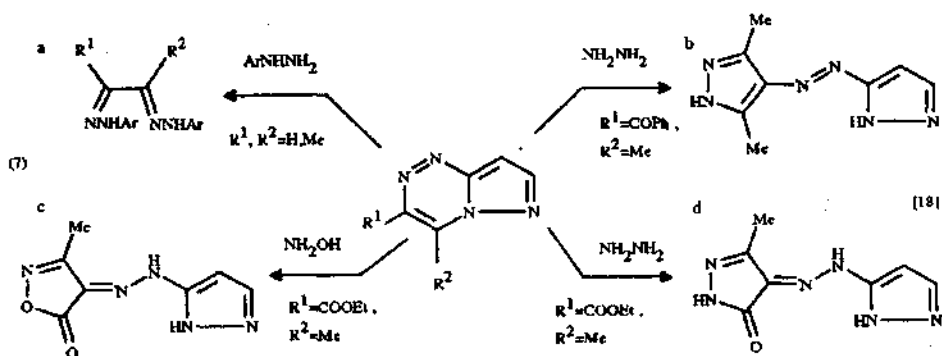
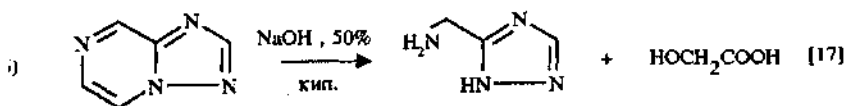
Подобное поведение субстрата наблюдалось и при раскрытии солей 2,3,8-триазаиндолизиния под действием щелочи (пример 4).



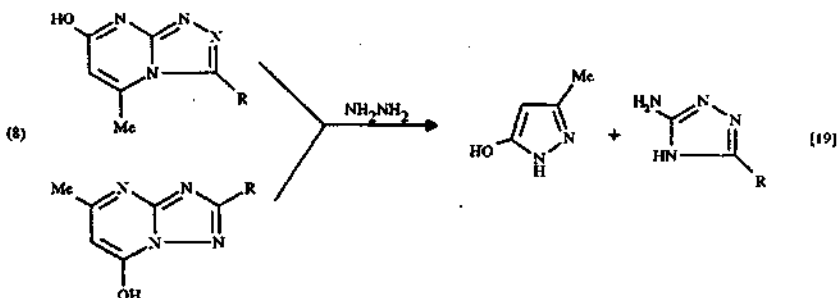
2) Реакция нуклеофильного замещения при тригональном атоме углерода C(5) происходит необратимо в силу специфических особенностей нуклеофила, например при гидридном восстановлении (пример 5).

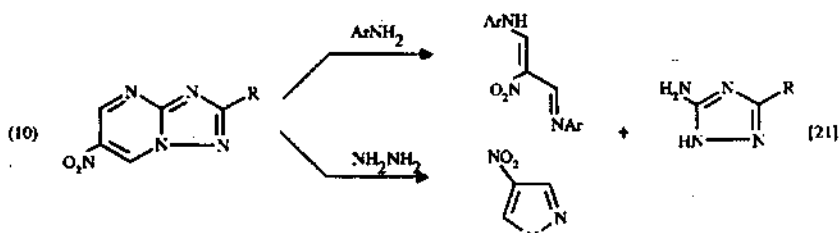
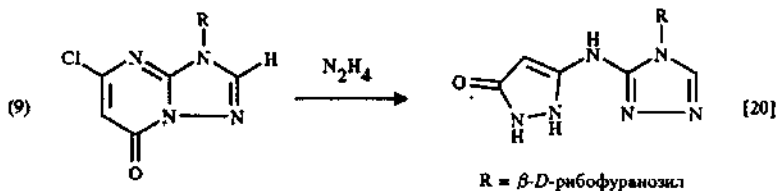


3) При азамещении в шестичленном кольце одновременно с разрывом 5 → 4 происходит расщепление другой связи с образованием более короткой цепи. Тип сопутствующего расщепления определяется положением азаместителя. Так, в 7-азамещенных бициклах, не содержащих гетероатомов в положениях 5 и 6, наиболее вероятным сопутствующим разрывом будет расщепление 6 → 7 (примеры 6, 7a). 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 7b—d).

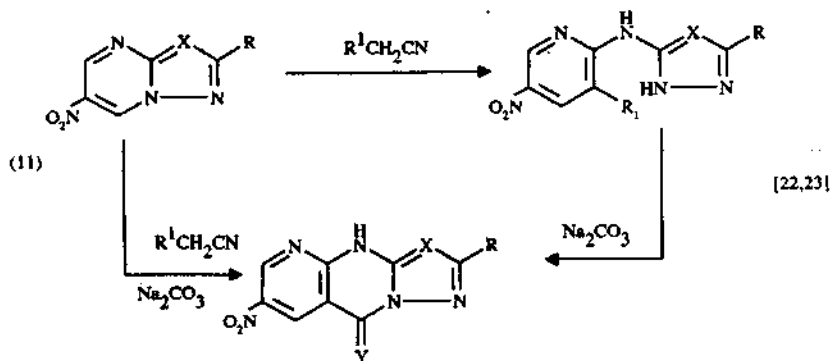


Сопутствующее расщепление 7 → 8 наиболее вероятно при взаимодействии нуклеофилов с 8-азамещенными бициклами. В результате реакции образуются аминазола и трехуглеродная цепь, замещенная по концевым положениям остатками нуклеофила. В случае бидентантного нуклеофила образуется новый гетероцикл (примеры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





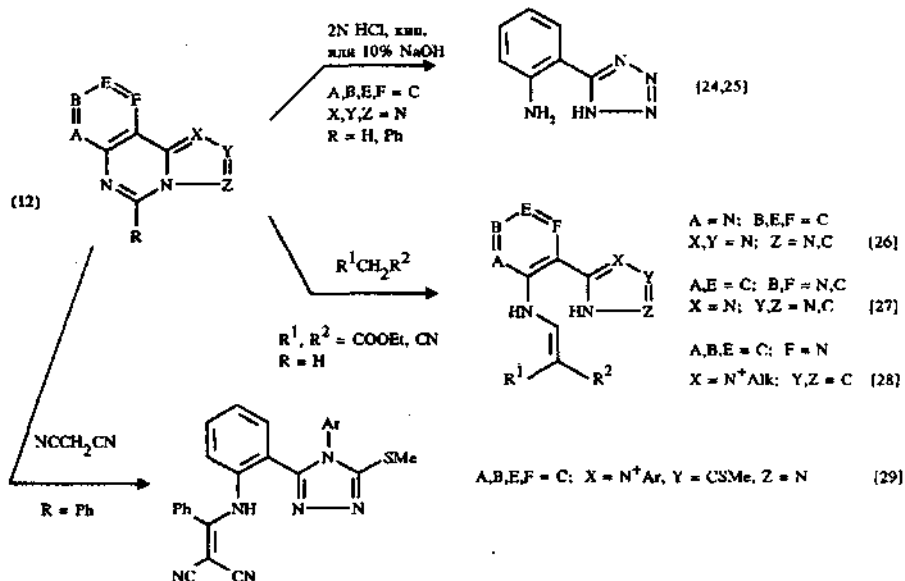
Подобная реакция протекает и при использовании в качестве бидентантных нуклеофилов производных малоновой кислоты. Образующийся продукт реакции легко замыкает цикл, что и было использовано в изящной перегруппировке, в ходе которой образуется трициклическая структура со встроенным четырехатомным блоком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



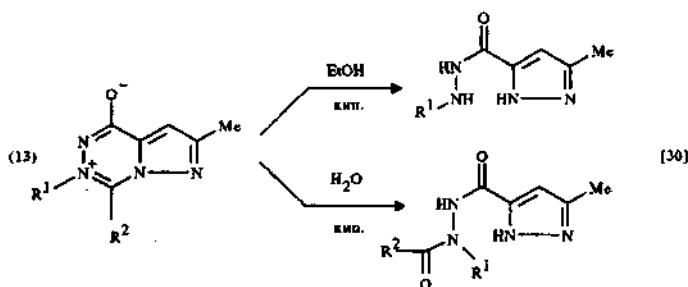
R = H, Alk, Cl, CF₃, SMe, NH₂NMe₂; X = N, CCOEt, CNO₂; R¹ = CONH₂, CSNH₂, CN; Y = O, NH

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 C(7) и разрыв 7 → 8 происходит ранее или, по крайней мере, синхронно с разрывом 5 → 4.

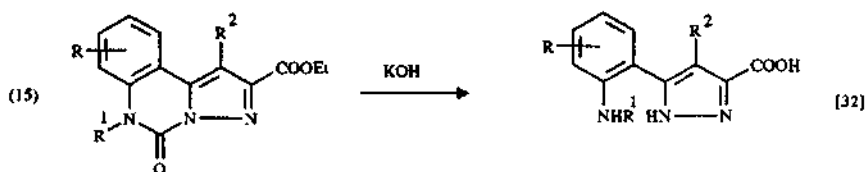
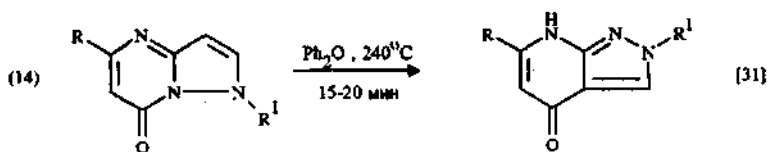
В ряду трициклических структур наиболее изучены реакции раскрытия под действием нуклеофилов для азолохиназолинов и их азааналогов. При этом вместе с раскрытием 5 → 4 может наблюдаться сопутствующее расщепление 5 → 6 (пример 12). Стоит отметить, однако, что подобные разрывы связей происходят легко лишь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

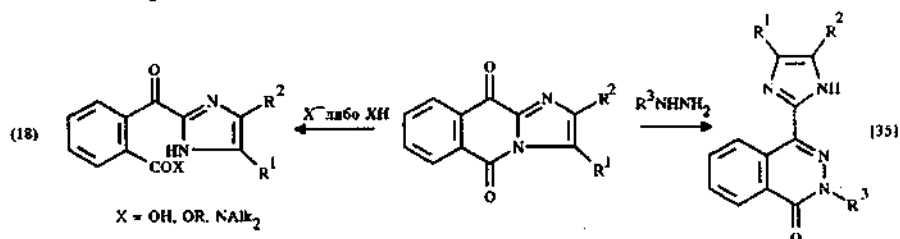
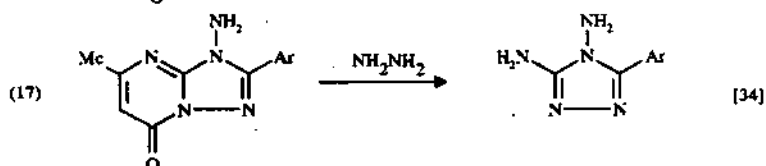
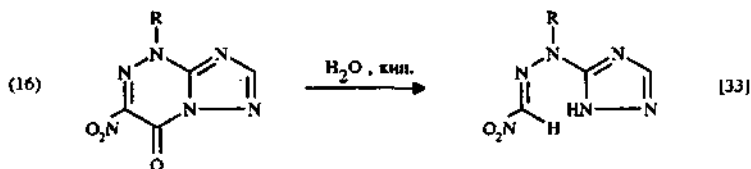


Таким образом, наличие гетероатома в положении 6 способствует как 5 → 4 раскрытию, так и сопутствующему разрыву 5 → 6. Этот факт можно проиллюстрировать и на примере раскрытия мезоинонного пиразолотриазинона в условиях гидролиза либо под действием спирта (пример 13).

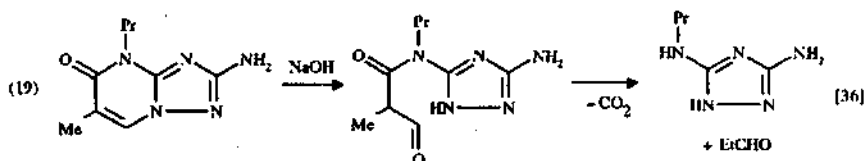


Кроме того, процесс разрыва 5 → 4 сильно облегчается, если связь 5—4 является амидной, т. е. в ряду 5-оксипроизводных азаиндолизинов. Некоторые реакции подобных три- и бициклических субстратов представлены примерами 14—18. В зависимости от строения и условий эксперимента продукты расщепления могут снова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



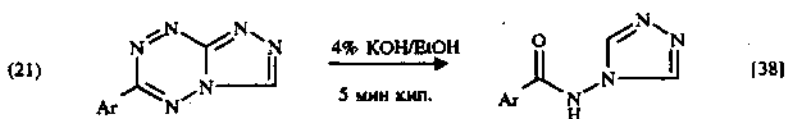
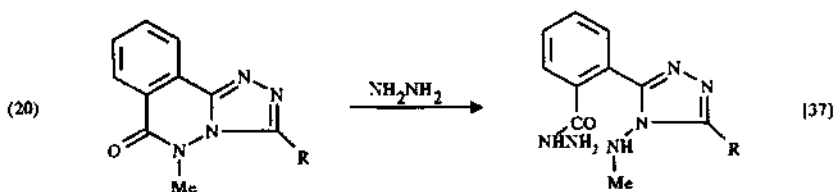


Интересно отметить, что в некоторых случаях наличие оксогруппы в положении 7 бицикла также способствует раскрытию 5—4 (пример 19):

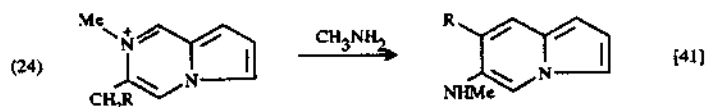
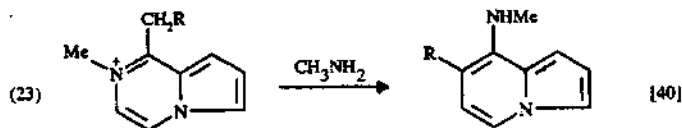
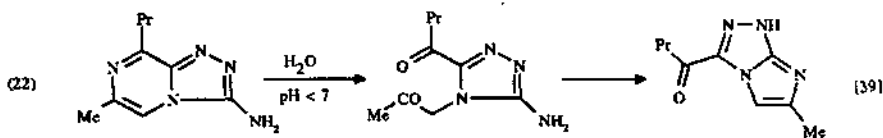


II. А. 3. Реакции раскрытия шестичленного кольца, не сопровождающиеся расщеплением 5 — 4

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).



Протонирование (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.

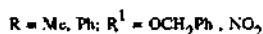
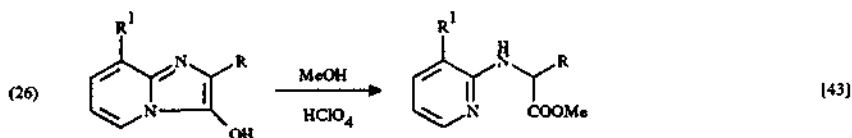
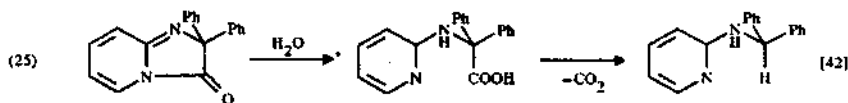


II. Б. Раскрытие пятичленного кольца

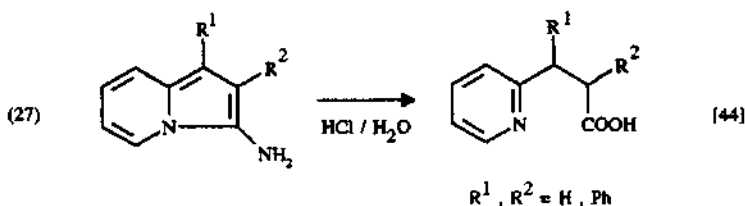
Подобно тому, как для раскрытий шестичленного кольца бицикла наиболее характерно расщепление 5 → 4, так и в случае раскрытий пятичленного кольца азаиндолизинов чаще всего происходит расщепление связи, примыкающей к мостиковому атому азота, то есть расщепление 3 → 4. При этом, однако, в отличие от раскрытий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

II. В. 1. Расщепление по 3 → 4 *экзо*-типу

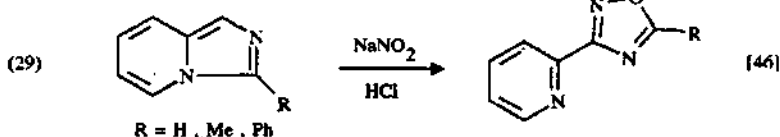
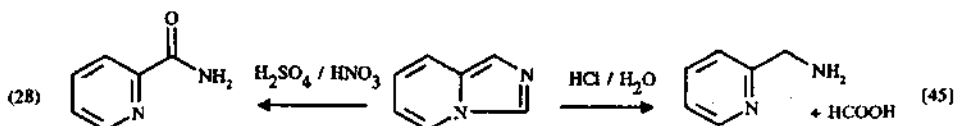
Экзо-раскрытия, как и в случае шестичленного кольца, легко происходят, если центр субстрата, подвергающийся нуклеофильной атаке, содержит донорный (оксо-) заместитель. Так, 3-гидрокси(оксо)имидазо[1,2-*a*]пиридины под действием нуклеофилов быстро расщепляют пятичленный цикл по связи 3—4 с образованием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



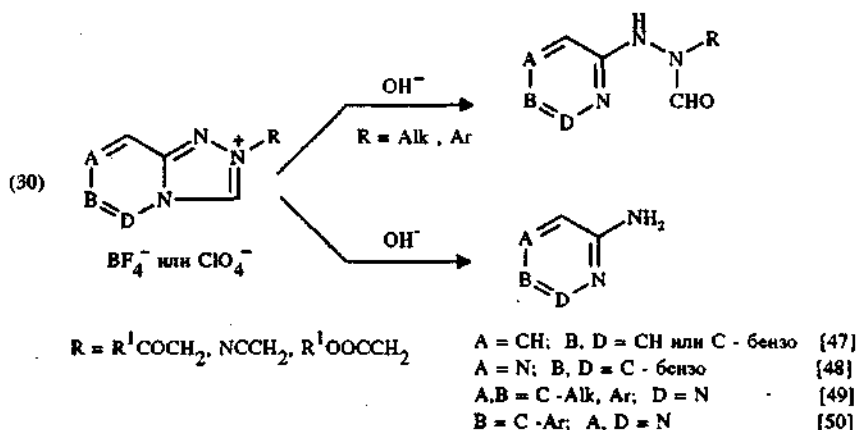
Аналогичное раскрытие наблюдается и при гидролизе 3-аминоиндолизинов (пример 27).



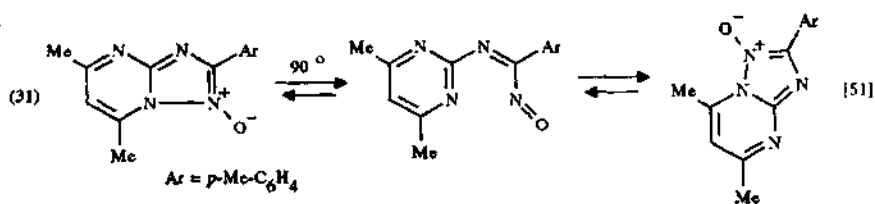
В случае же имидазо[1,5-а]пиридинов (2-азаиндолизинов) дополнительной активации положения 3 донорным заместителем не требуется. В кислой среде гидролиз подобных структур происходит достаточно легко (пример 28). Кроме того, при диазотировании этих субстратов наблюдается образование 3-(α -пиридил)-1,2,4-оксадиазолов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



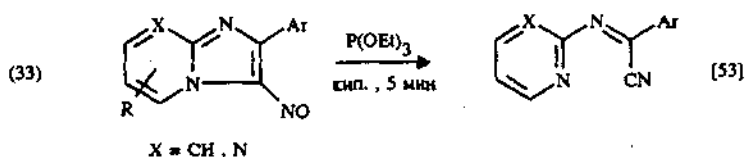
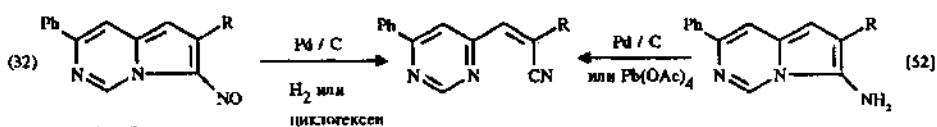
Кватернизация по атому азота в положении 2 также активирует азаиндолизины по отношению к 3 — 4 экзо-раскрытию. Так, соли кватернизованных подобным образом 1,2,4-триазолоазиниев легко раскрываются под действием щелочей с образованием альдегидов или, в некоторых случаях, аминоазиниев (пример 30).



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

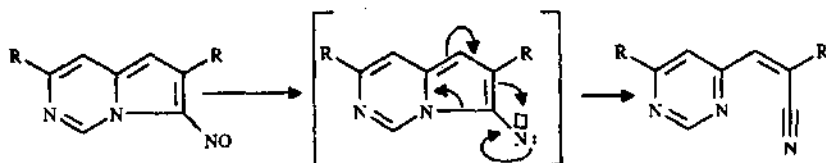


Приведенные выше примеры показывают, что наличие 3-донорного (оксо) либо 2-азазаместителя способствует 3 → 4 экзо-раскрытию. Существует, однако, другой процесс расщепления пятичленного кольца, который формально можно отнести к 3 → 4 экзо-типу, но который, тем не менее, не является результатом нуклеофильного замещения. Он представляет собой дезоксигенирование 3-нитропроизводных азиндолизинов (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.

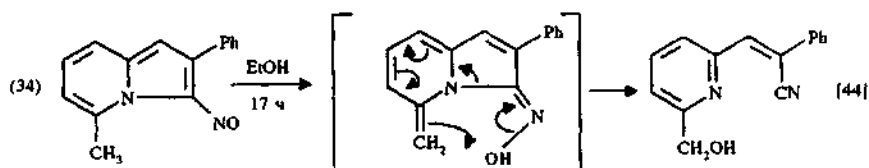


Полагают, что в этом случае реакция протекает через образование нитрена в положении 3 бицикла (схема 4). Для моноядерных пятичленных гетероциклов такие процессы раскрытия кольца при наличии карбенового или нитренового центра в α-положении к рвущейся связи хорошо известны (обзоры [54, 55]).

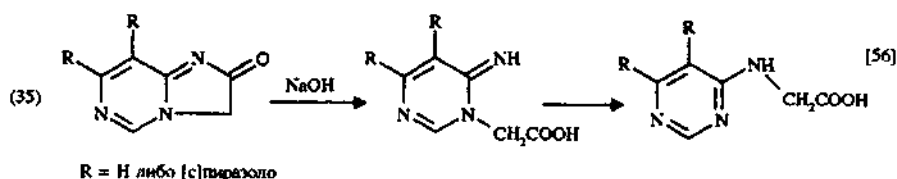
С х е м а 4



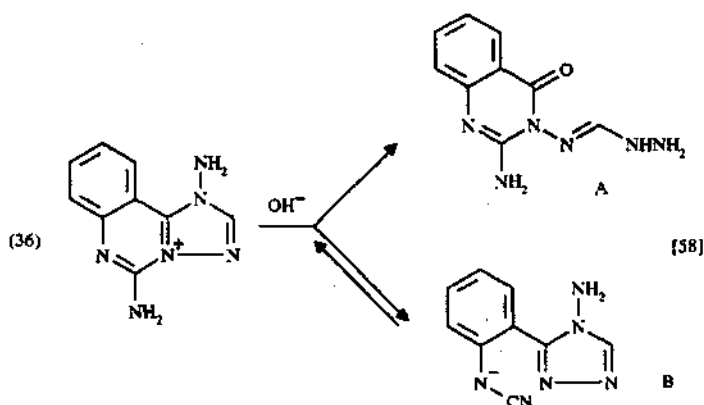
Интересно отметить, что для 3-нитрозо-5-метилиндолизинов в условиях этанолиза наблюдается, как полагают, внутримолекулярное окисление метильного заместителя в положении 5. И в этом случае процесс можно представить как 3 → 4 экзо-разрыв (пример 34).



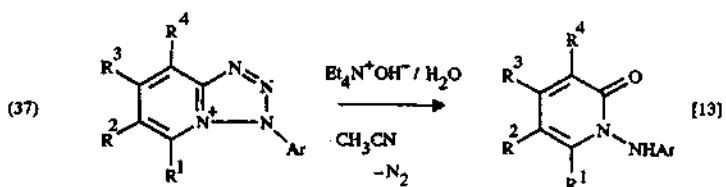
Другие варианты экзо-раскрытия пятичленного кольца могут наблюдаться при донорном (например, оксо-) заместителе в положении 2 бицикла и наличии гетероатома в положении 1. При таком строении субстрата под действием нуклеофилов возможен экзо-разрыв по типу 2 → 1. С этой точки зрения была проинтерпретирована 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.



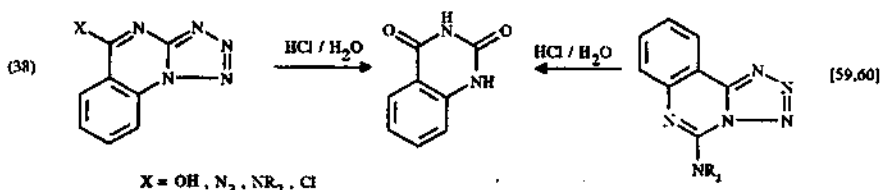
Другой возможный тип раскрытия пятичленного кольца, расщепление 9 → 1, в ряду азаиндолизинов также наблюдался достаточно редко. Заметим в этой связи, что существует единичное (никем не подтвержденное и не опровергнутое) наблюдение Чичибабина о том, что соли 1-азаиндолизинов раскрывают имидазольный цикл 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-назолия (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]пиридиниев, 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 тетразолохи-назолинов (пример 38).



а: R¹, R² = бензо; R³, R⁴ = H. б: R³, R⁴ = бензо; R² = Br, R¹ = H. в: R¹, R² и R³, R⁴ = бензо



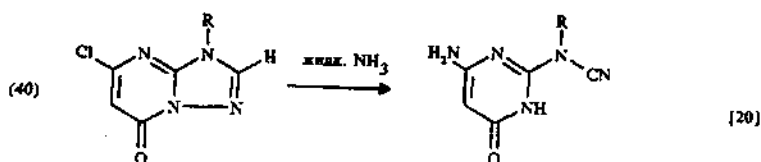
Этот факт побудил авторов работы [13] пересмотреть ранее полученные результаты по раскрытию бициклических субстратов. Действительно, оказалось, что в различных реакционных условиях может происходить преимущественно как 5 → 4, так и 9 → 1 расщепление. Наиболее убедительные доказательства подобной амбидентной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



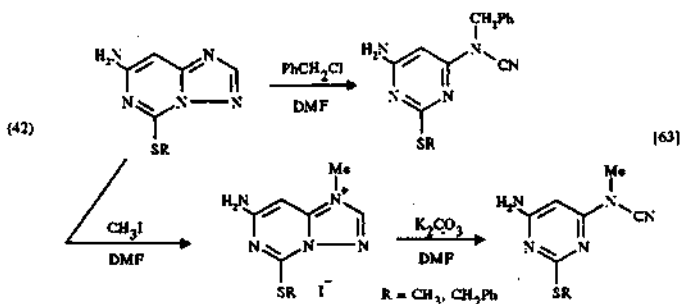
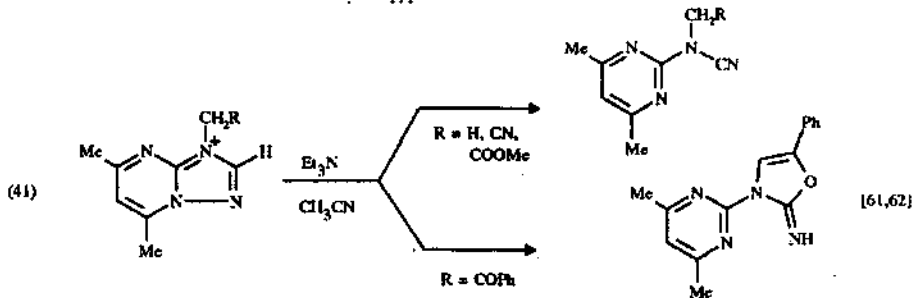
II. Б. 3. Эндо-раскрытия 3 → 4 пятичленного кольца в азиндолизинах

Основным отличием реакционной способности пятичленного кольца азиндолизинов 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 16). Для моноциклических пятичленных гетероциклов подобные реакции не являются редкостью (обзор [54]) и неудивительно, что данный тип расщепления встречается и среди реакций раскрытия азиндолизинов.

Наиболее часто среди рассматриваемых структур встречается *эндо*-разрыв по типу 3 → 4. Так, кватернизованные производные 1,3,4-триазолоазинов, не замещенные в положении 2, легко подвергаются 3 → 4 *эндо*-расщеплению под действием оснований (примеры 41, 42, ср. пример 40). В случае 2-алкилпроизводных раскрытие не происходит [62].



R = β-D-рибофуранозил



Кроме того, в положении 2 бицикла может находиться атом азота с неподеленной парой. Наиболее известным примером является азидо-тетразольное равновесие, наблюдаемое для различных тетразолозинов (см., например, [5]).

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

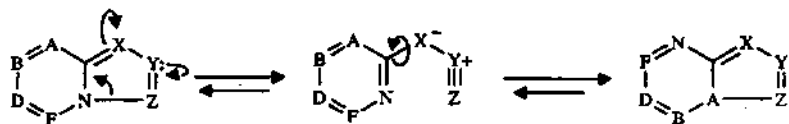
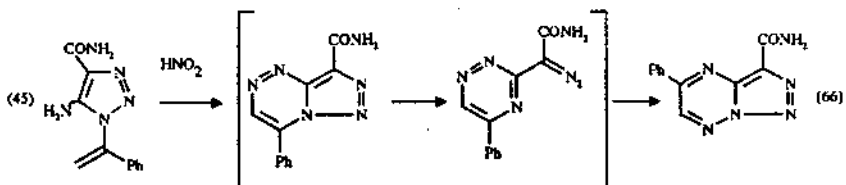
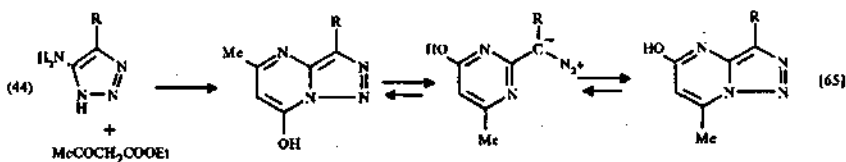
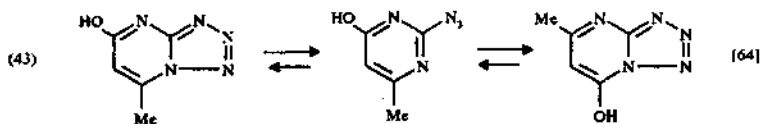
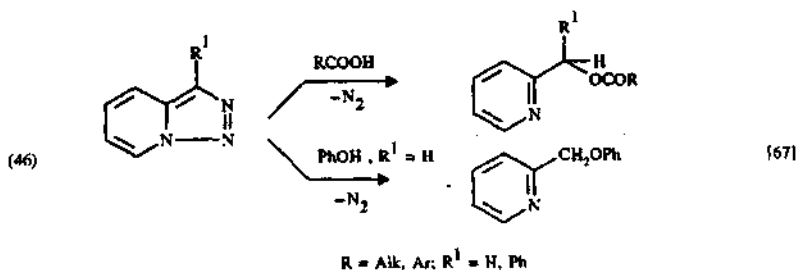


Схема 5. Перегруппировка Димрота пятичленного фрагмента азайндолизинов с раскрытием 3—4

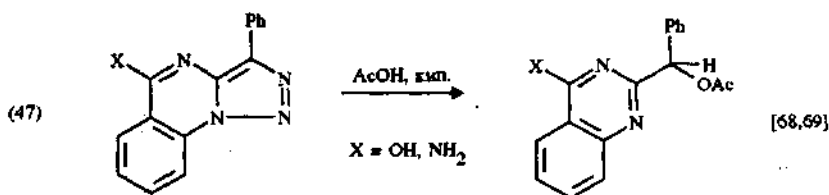
Таким образом происходят перегруппировки некоторых тетразоло- и триазолозинов (примеры 43—45). Отметим, что выход продукта перегруппировки триазольных производных достаточно высок, если в положении 1 находится акцепторный заместитель [65].



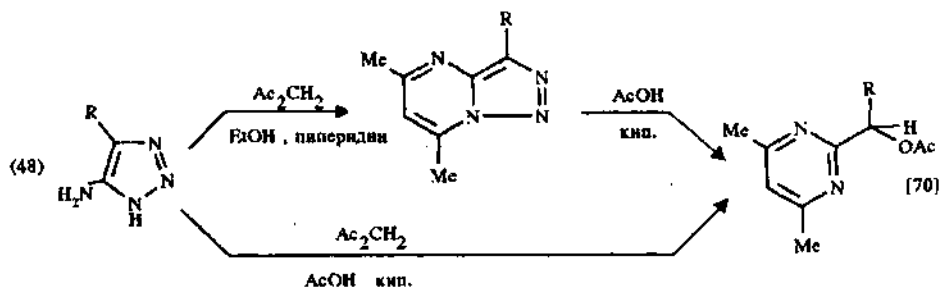
Кроме того, *эндо*-разрыв 3 → 4 является, по-видимому, основной стадией широкого ряда реакций 1,2,3-триазолоазинов (производных 2,3-диазаиндолизинов) с электрофилами с выбросом молекулярного азота. Одним из первых примеров подобных процессов оказалось взаимодействие 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]пиридинов с 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):



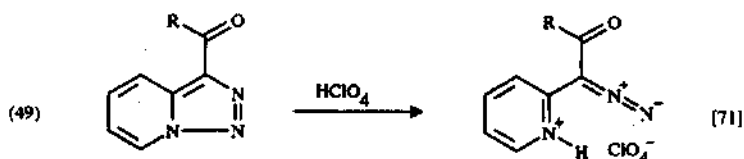
Аналогичные реакции наблюдались и для ряда трициклических субстратов. Так, производные 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]хиназолинов при кипячении в уксусной кислоте также разлагались с выделением азота (пример 47):



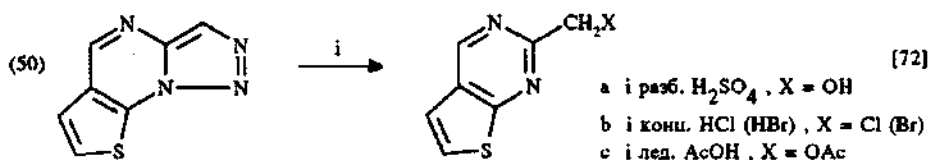
Подобная реакция замещенных 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов послужила основой для «*опе-рот*» синтеза пиримидинового ядра из триазольного (пример 48, R = Ph). Интересно отметить, однако, тот факт, что при наличии акцепторного заместителя в положении 1 (пример 48, R = CONH₂) реакции раскрытия с выделением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



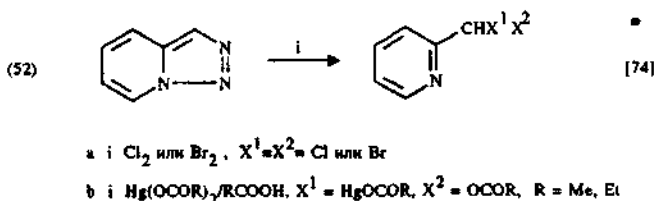
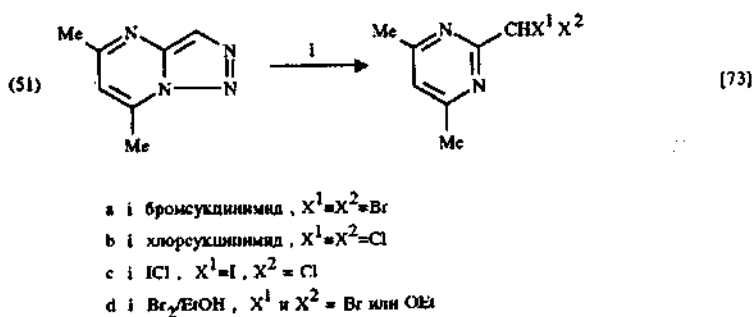
Несмотря на синтетическую значимость такого типа реакций, по поводу их механизма не существовало единого мнения. Так, по данным ИК спектров, перхлораты 1-COR-замещенных 2,3-диазаиндолизиниев существуют в виде катионной диазо-формы (пример 49):



В этой связи предполагалось, что реакции типа 46—48 протекают через раскрытый диазоинтермедиат. Тем не менее, при изучении механизма реакций тиентриазолопиримидинов 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.

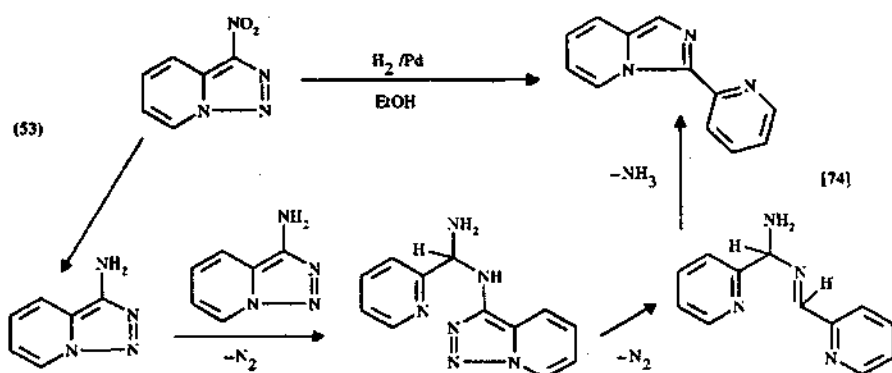


Одновременно с этим изучались реакции 2,3-дизаиндолизинов со стандартными электрофильными реагентами. Оказалось, что при действии электрофилов, не являющихся сильными электроноакцепторами (галогены и др.), так же легко происходит 1,1-присоединение с выбросом молекулы азота (примеры 51, 52):

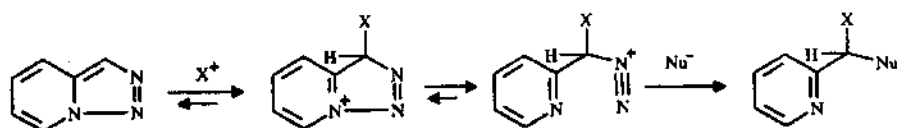


Если же электрофил является одновременно сильным акцептором, то вместо разрыва цикла идет обычное электрофильное замещение. Так, нитрование и формилирование 2,3-дизаиндолизинов (субстраты реакции 52) происходит по положению 1 без расщепления кольца [74]. Поэтому предполагалось, что наличие сильной электроноакцепторной 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-диазаиндолизина (пример 53). Наиболее вероятной представляется димеризация образующегося 1-аминопроизводного с выбросом двух молекул азота и аммиака:

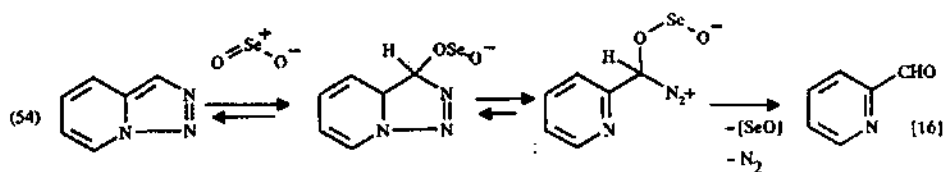


Таким образом, для реакций 2,3-диазаиндолизинов с электрофилами с выбросом молекулярного азота был предложен механизм [16], включающий присоединение электрофила по положению 1 и 3 \rightarrow 4 *эндо*-раскрытие бицикла (схема 6):

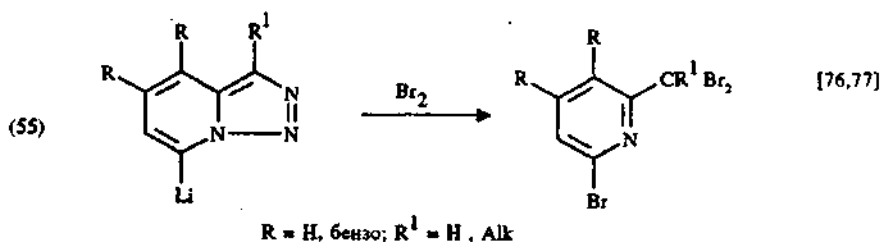


С х е м а 6. *Эндо*-разрыв связи 3—4 при реакции 2,3-диазаиндолизинов с электрофилами

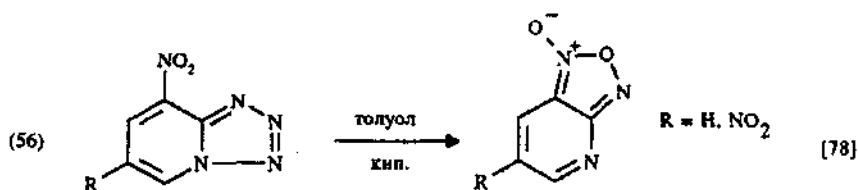
Авторы работы [16] считают также, что подобный механизм осуществляется и при окислении этих субстратов под действием SeO_2 (пример 54):



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):

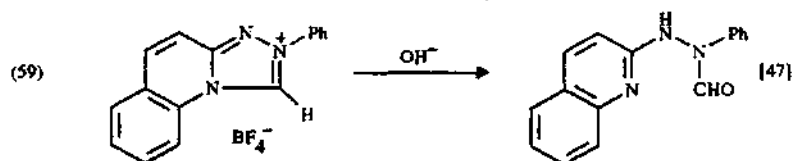
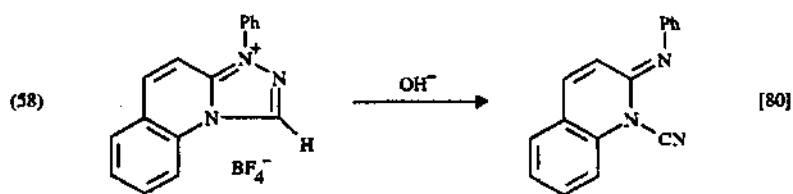
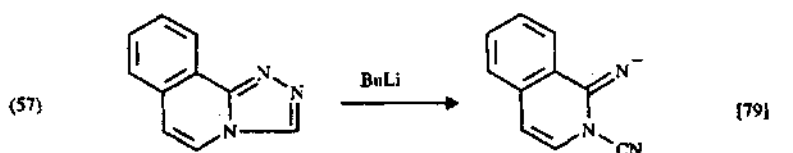


Таким образом, 3 → 4 *эндо*-раскрытие является существенной частью химии азаиндолизинов и основной стадией разнообразных трансформаций. Кроме того, оно, по-видимому, определяет протекание некоторых перегруппировок под действием формально нуклеофильного центра. Примером может служить рециклизация 8-нитротетразолопиридинов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



II. 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).

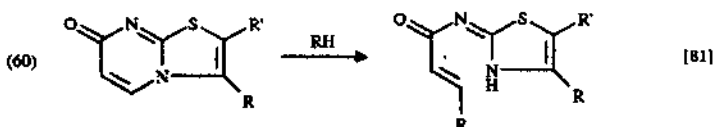


III. А. 1-Тиа- и 1-оксапроизводные индолизинов

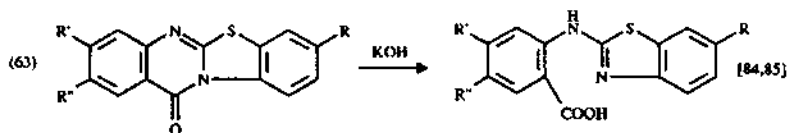
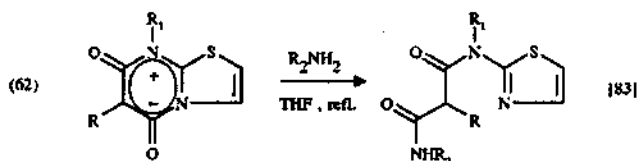
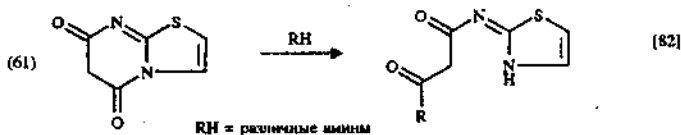
Присутствие в скелете молекулы азаиндолизина кислорода либо серы в качестве дополнительных гетероатомов может существенно изменить характер расщепления структуры. Так, при наличии серы либо кислорода в положении 1 наряду с обычными для азаиндолизинов 5 → 4 и 3 → 4 раскрытиями возможны разрывы 9 → 1 и 2 → 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 → 4. (При этом, однако, желательно, чтобы в пятичленном кольце отсутствовали активирующие заместители, содействующие возможности его эндо-раскрытия.) Такой тип экзо-расщепления 5 → 4 представлен примерами 60—63.

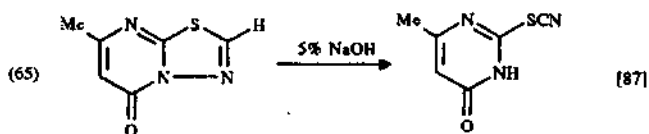
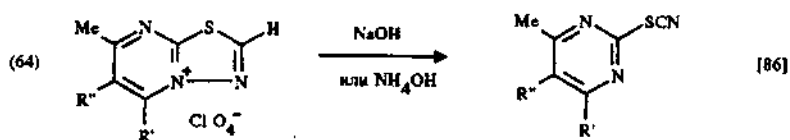


R, R' = H, бензо; R = EtNH, BuNH, морфолино

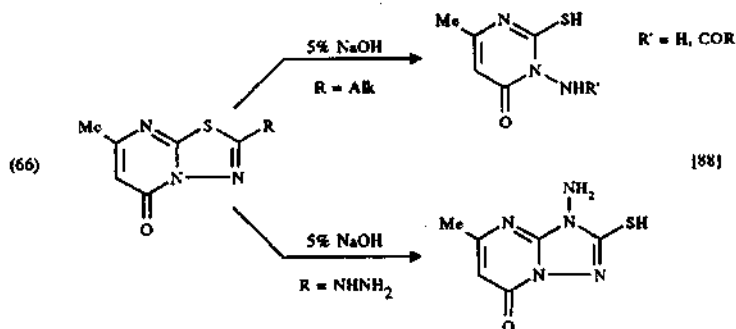


В большинстве случаев, тем не менее, идет раскрытие пятичленного кольца. При этом наиболее вероятными процессами являются эндо-разрыв по типу 3 → 4 (экзо-разрыв 3 → 4 для 1-тиа- и 1-оксаазаиндолизинов мало характерен) и экзо-разрывы 9 → 1 и 2 → 1. В этом отношении показательно расщепление субстратов, 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

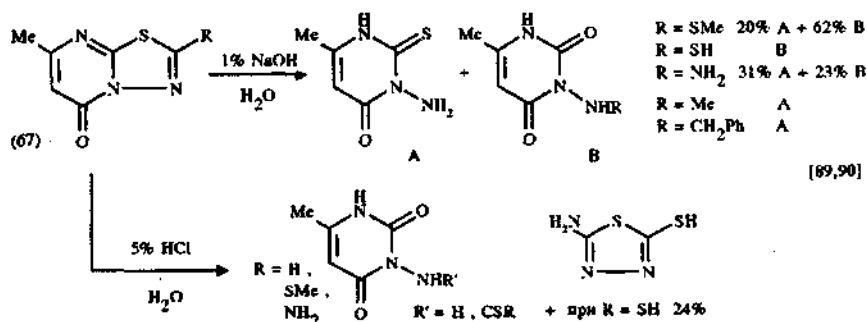
наличии 5-оксо-группы. Было показано также [86], что соли триадиазолопиримидиния раскрываются под действием более слабых оснований, чем нейтральные субстраты.



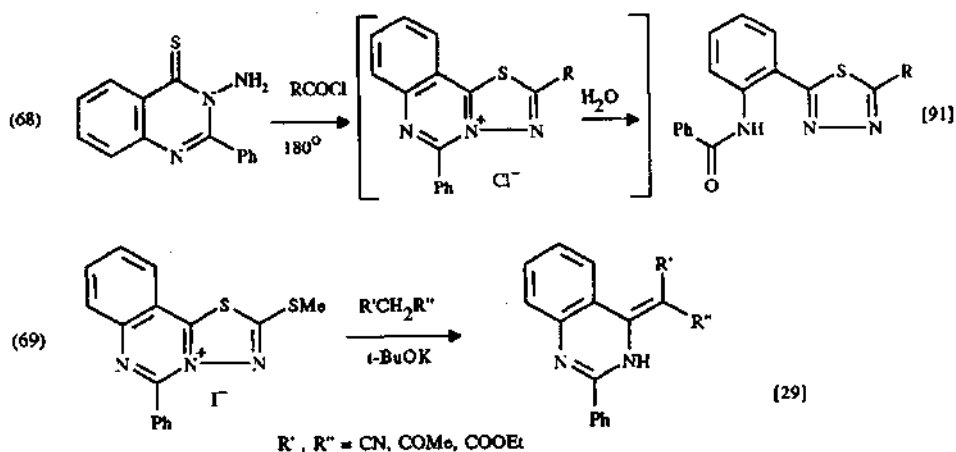
Авторы работы [88], однако, в тех же реакционных условиях наблюдали для субстрата примера 65 образование 6-метилтиоурацила, объясняя этот факт гидролизом тиоцианата. Продукт *эндо*-раскрытия, по их наблюдениям, получался под действием жидкого аммиака. При наличии же 2-алкильного заместителя под действием 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.



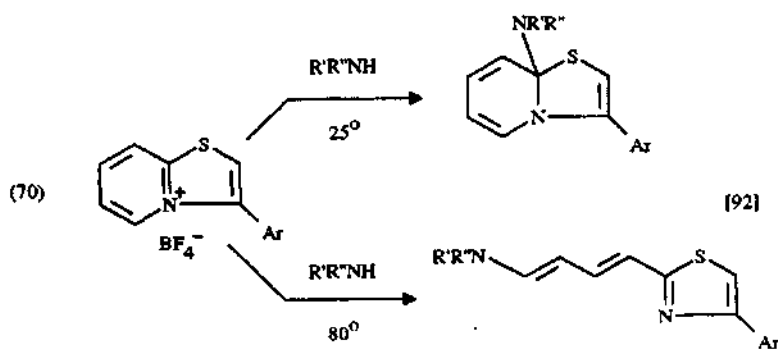
Детальное изучение различных возможностей расщепления замещенных 1,3,4-триадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-онов под действием как щелочных, так и кислотных реагентов проведено в работах [89, 90]. При этом показано, что при щелочном раскрытии может наблюдаться как 2 → 1 (A), так и 9 → 1 (B) разрывы (пример 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.

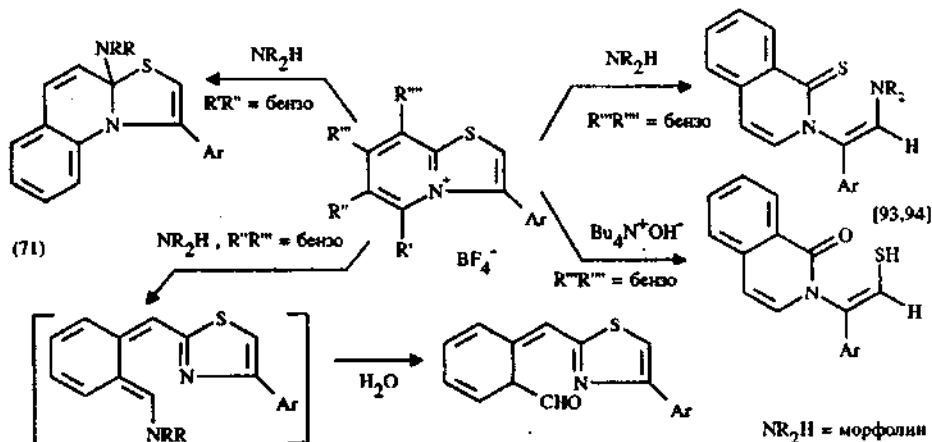


Производные 1,3,4-тиадиазоло[3,2-с]хиназолиниев также способны к раскрытию как шести-, так и пятичленного цикла в зависимости от условий реакции. Так, данные субстраты (образуясь при конденсации 3-амино-4-хиназолинтионов с ацилхлоридами) расщепляют шестичленное кольцо по 5 → 4 экзо-типу под действием 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).

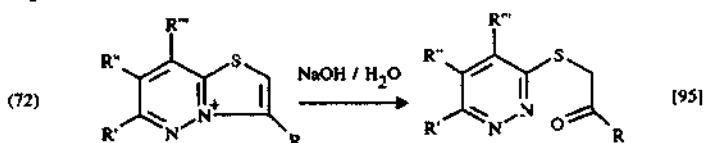


Неожиданные варианты альтернативных раскрытий колец были найдены в ряду простейших 1-тиаиндолизинов — тиазоло[3,2-а]пиридиниевых катионов и их бензопроизводных. Так, при действии вторичных циклических аминов на соли бициклических катионов в зависимости от реакционных условий происходила либо атака в 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.



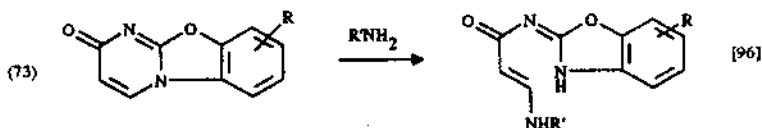


В этом отношении интересно отметить, что в случае производных тиазола [3,2-*b*]пиразиниевых солей наблюдается, согласно данным работы [95], малохарактерное для класса 1-тиазаиндолизинов 3 → 4 экзо-раскрытие (пример 72).

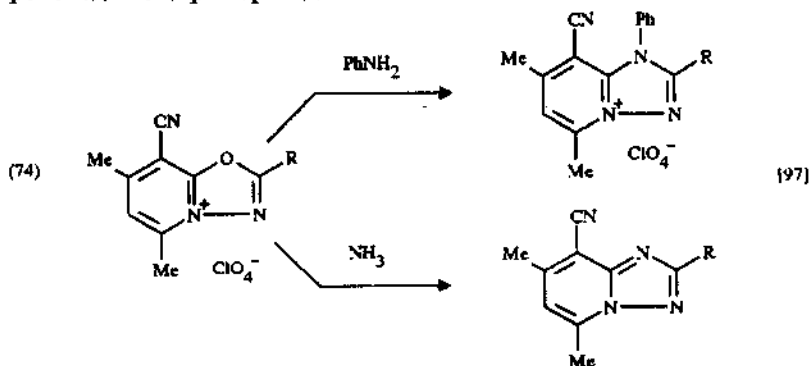


III. А. 2. Расщепления колец в 1-оксаазаиндолизинах

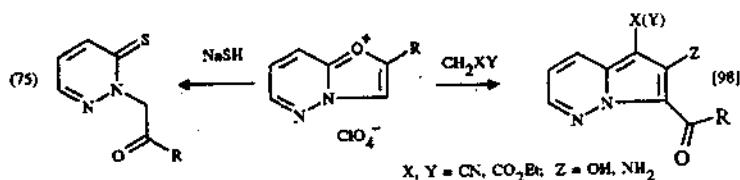
Расщепление циклов в 1-оксаазаиндолизинах также протекает неоднозначно. Как и в случае аза- и тиааналогов, активирующие заместители (например, оксо-группа) в шестичленном кольце могут способствовать 5 → 4 раскрытию (пример 73).



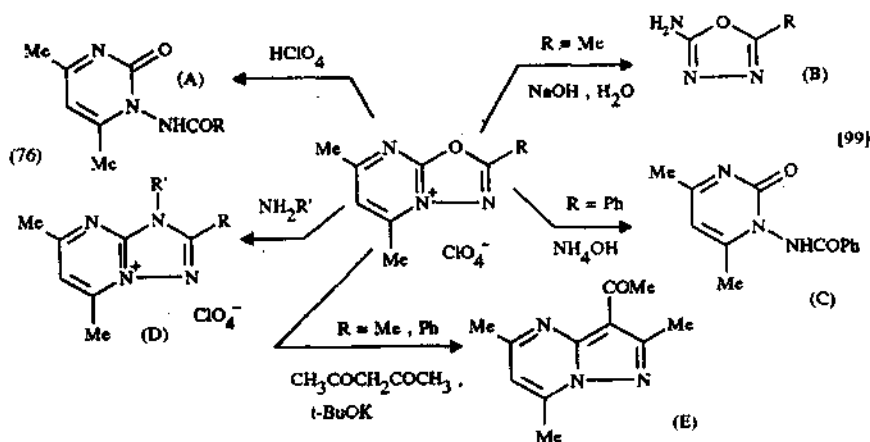
Реализации 2 → 1 экзо-раскрытия пятичленного кольца способствует донорный заместитель в положении 2, например оксо-группа. Основным же типом расщепления подобных структур является, по-видимому, разрыв 9 → 1, хотя в ряде случаев (завершающихся рециклизацией с включением внешнего нуклеофила) трудно различить 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):



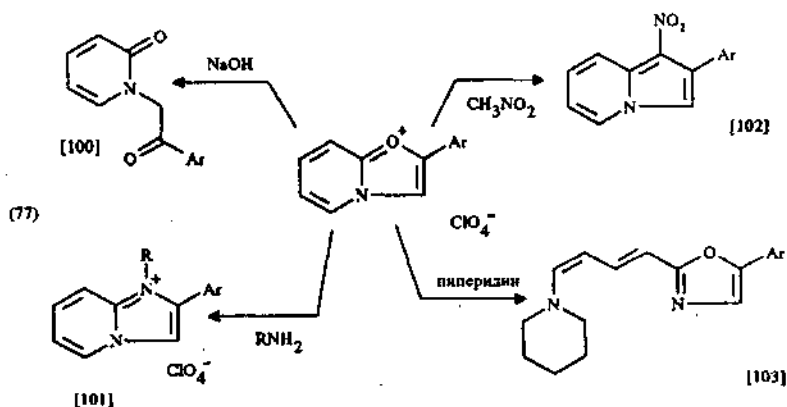
Наличие аза-группы в положении 5 (пример 75) принципиально не меняет указанное направление раскрытия. Соответствующие катионы оксазоло[3,2-*b*]пиридазиния легко подвергаются 9 → 1 разрыву под действием S-нуклеофилов, а в реакции с производными малоновой кислоты наблюдается раскрытие оксазольного фрагмента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



При большей активации шестичленного ядра, например в солях 1,3,4-оксадиазола[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.

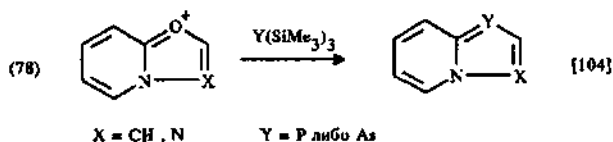


Производные оксазоло[3,2-*a*]пиридиниев аналогично претерпевают 9 → 1 расщепление под действием O- и N-нуклеофилов, а также (как нам

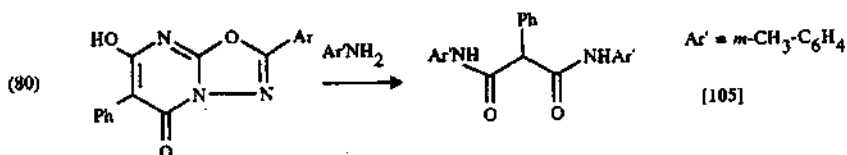
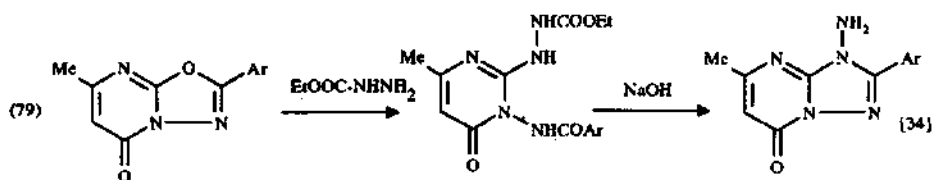


удалось обнаружить недавно [102]) и под действием карбанионов. Однако в некоторых случаях, например при действии циклических вторичных аминов, происходит раскрытие шестичленного кольца с разрывом 5—4 (пример 77).

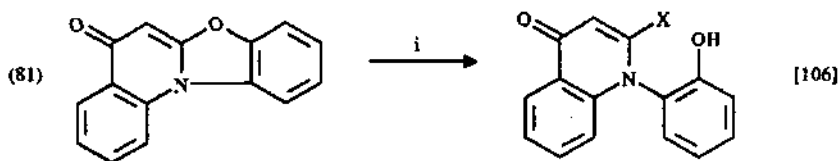
Стоит отметить, что путем рециклизации (через стадию раскрытия пятичленного кольца) оксазоло[3,2-*a*]пиридиниев и 1,3,4-оксадиазоло[3,2-*a*]пиридиниев были получены нетривиальные 1-фосфа- и 1-арсааналоги этих бициклов (пример 78).



В отличие от 5-оксоазаиндолизинов 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-азааналог 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).

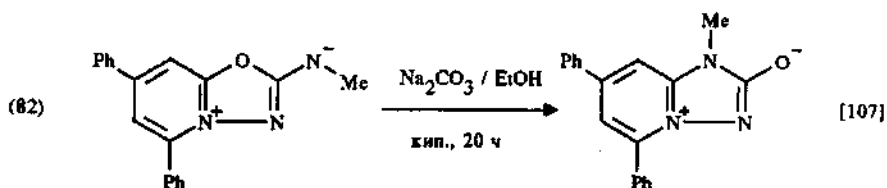


Та же закономерность наблюдается в реакции с нуклеофильными реагентами дибензопроизводного оксазолопиридинона (пример 81). Несмотря на наличие оксозаместителя в шестичленном кольце происходит 9—1 раскрытие субстрата:

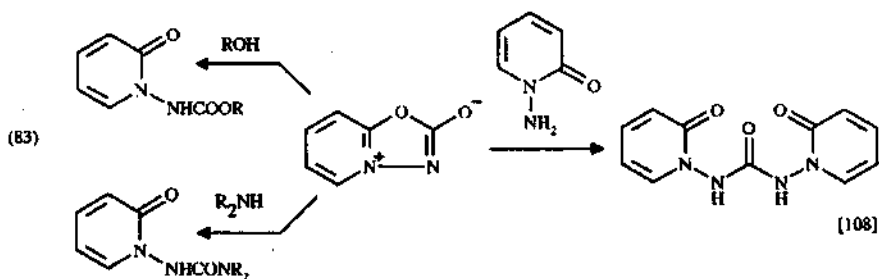


a i KOH / ROH, X = OR; b i NaCN / DMSO, X = CN; c i NaCH(COOEt)₂, X = CH(COOEt)₂

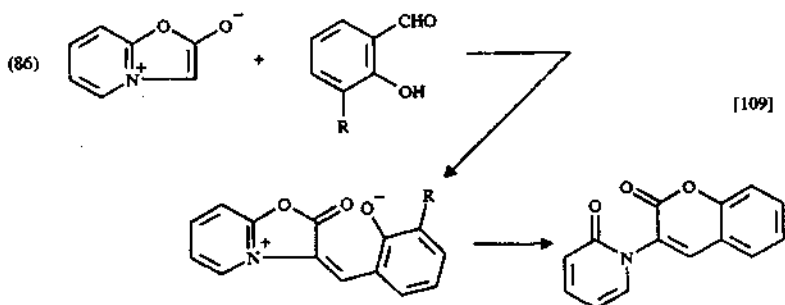
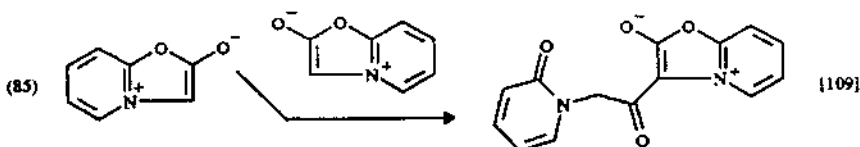
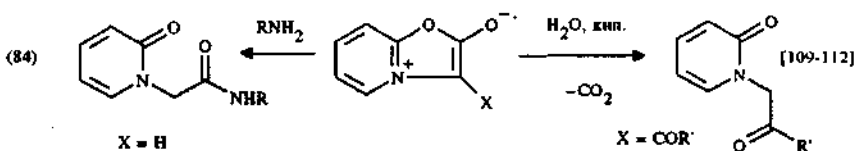
Расщепление 9—1 также является, по предположению авторов работы [107], первой стадией перегруппировки мезоионного производного 1,3,4-оксадиазоло[3,2-*a*]пиридина в 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиридин (пример 82).



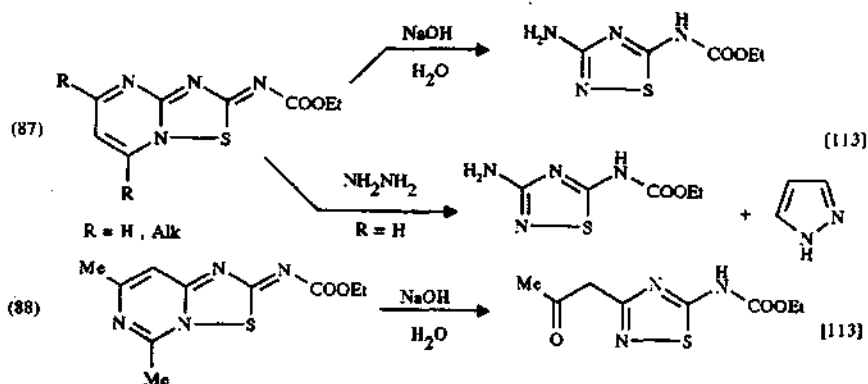
Тем не менее, во многих работах было показано, что наличие донорных (оксо) заместителей в положении 2 подобных субстратов способствует 2 → 1 расщеплению пятичленного кольца. Так, разрыв 2 — 1 наблюдался при нуклеофильном раскрытии мезоинного 2-оксооксадиазоло [3,2-а]пиридина (пример 83).



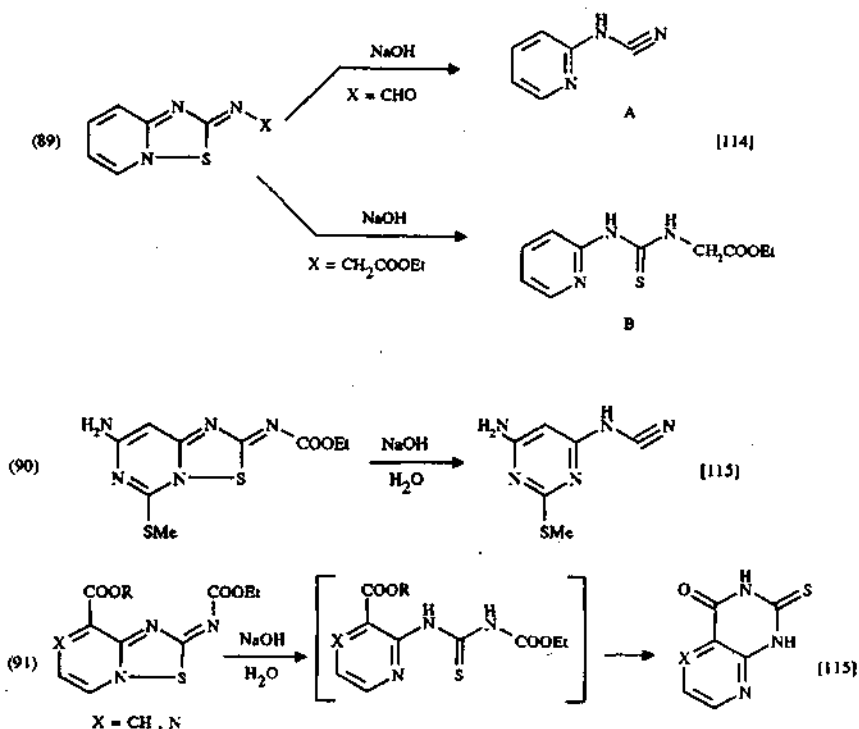
Аналогичный тип раскрытия отмечен при взаимодействии мезоинных 2-оксооксазоло [3,2-а]пиридинов с нуклеофилами (пример 84). Заметим, что в отсутствие внешнего нуклеофила подобные субстраты могут димеризоваться, причем процесс реакции включает 2 — 1 расщепление одной из молекул (пример 85). Образование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

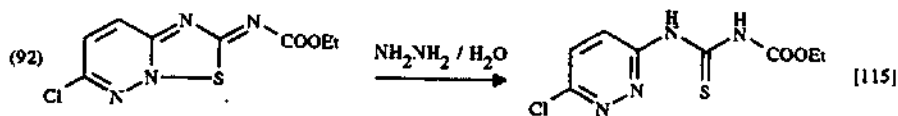


Данные по раскрытиям этого класса тиа- и оксаиндолизинов более фрагментарны, однако и в этом случае в ряде работ показано, что предпочтительное направление раскрытия определяется тонкой структурой субстрата, наличием тех или иных заместителей. Так, производные триазаолопиримидинов при действии нуклеофилов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

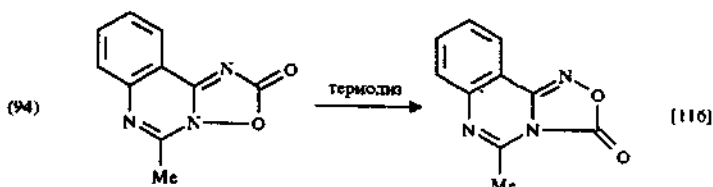
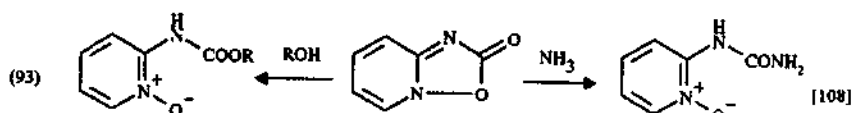


В то же время, если шестичленная часть бидекла представляет собой пиридиновую, пиазиновую либо пиазидиновую систему или же 5-*RS*-замещенный пиримидиновый фрагмент, то происходит раскрытие пятичленного кольца (примеры 89—92). В рамках используемого подхода данные расщепления можно формально трактовать как 2 → 3 экзо-раскрытия (примеры 89А, 90) либо как 4 → 3 раскрытия (примеры 89В, 91, 92).

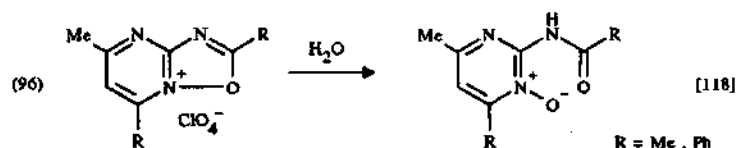
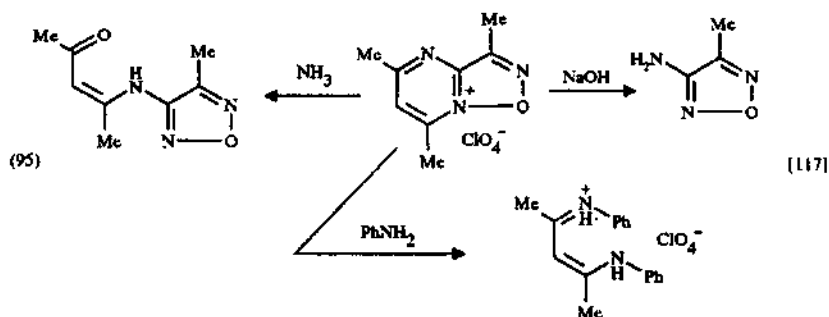




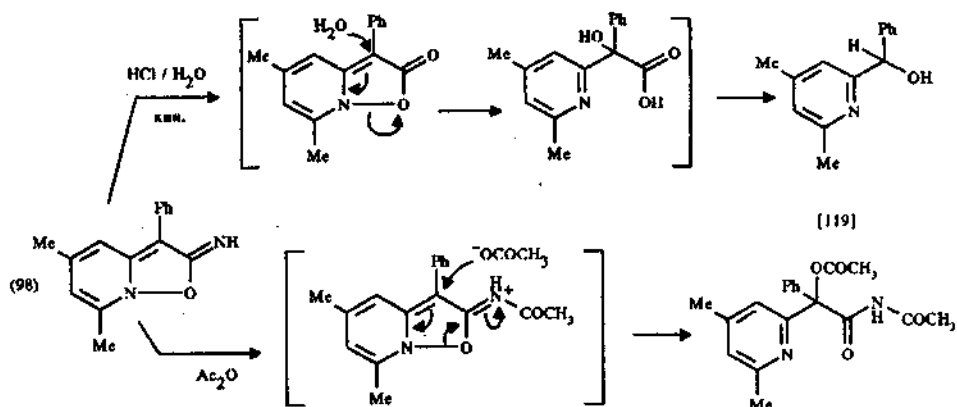
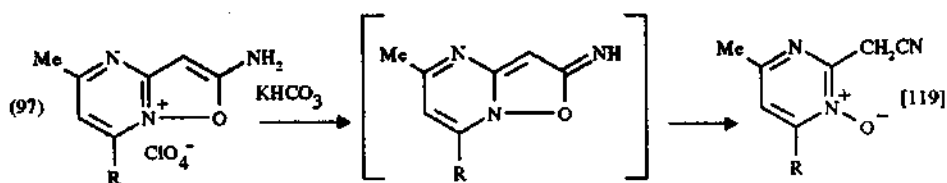
Подобная альтернативная возможность раскрытия пяти- либо шестичленного кольца в зависимости от расположения заместителей в субстрате характерна и для производных 3-оксаиндолизинов. Например, при действии нуклеофилов на 2-оксо-1,2,4-оксадиазоло[2,3-*a*]пиридин происходит 2 → 3 раскрытие с образованием производных пиримидиний-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).

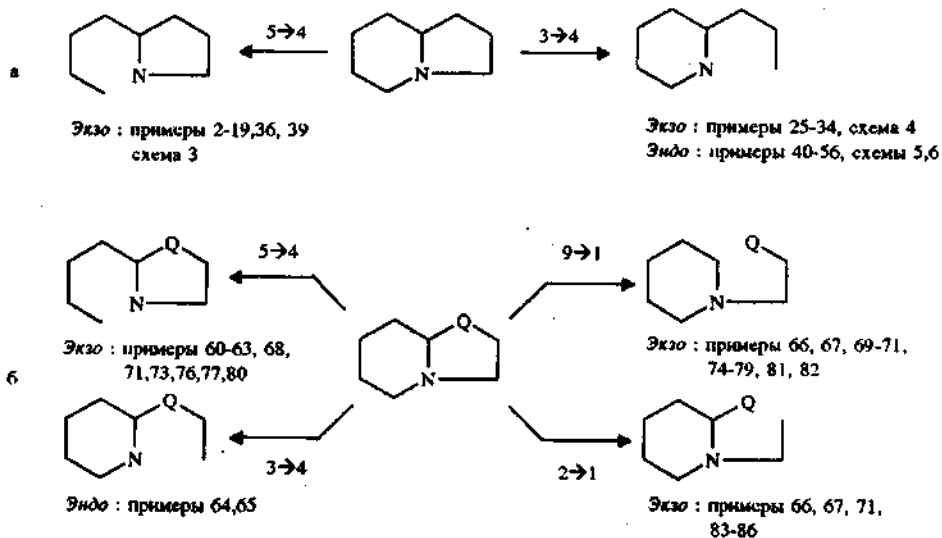


При действии слабых оснований на соли 2-аминоизоксазоло[2,3-*a*]пиримидиния наблюдается 2 — 3 раскрытие промежуточно образующейся имино-формы с образованием пиримидиний-N-оксида (пример 97). В случае 1-фенилпроизводных имино-форма устойчива к щелочам, но разлагается под действием нуклеофилов в кислой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



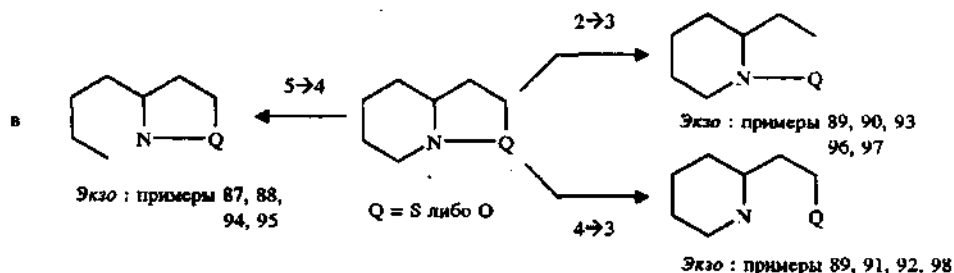
IV. ИТОГИ

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



С х е м а 7 а, б. Основные типы раскрытий в ряду мостиковых азолоазинов

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



С х е м а 7 в. Основные типы раскрытий в ряду мостиковых азолоазинов

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

3) Появление атомов S либо O в положении 3 бицикла подавляет возможность обоих типов 3 → 4 раскрытия, способствуя протеканию 2 → 3 и 4 → 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.

А. 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 (схема 8а) состоит из четырех атомов: инициирующего 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, неподеленная пара инициирующего 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 (схема 8б). 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.

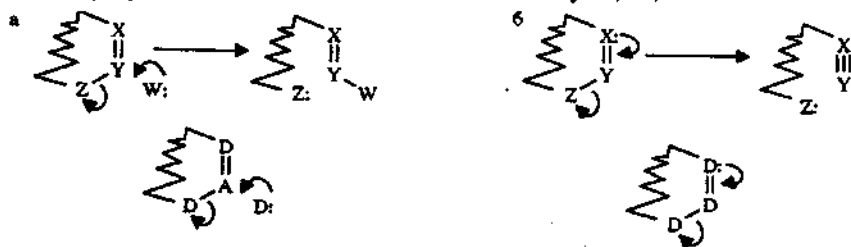


Схема 8. Шаблоны распределения полярностей для ансамблей экзо- (а) и эндо-раскрытий (б)

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 картина в целом подтверждается результатами квантово-химических

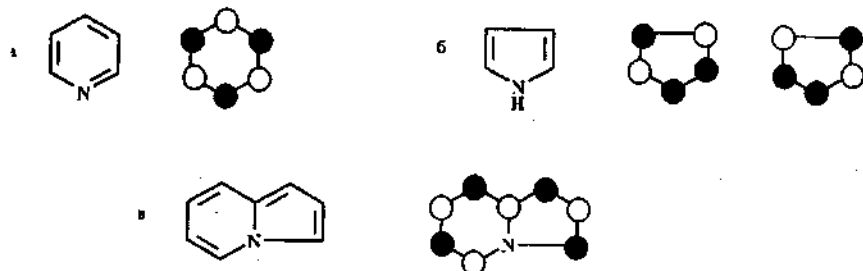
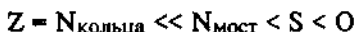


Схема 9. Распределение полярностей в скелетах альтернантных и неальтернантных гетероциклов (черным цветом помечены донорные центры, белым — акцепторные)

расчетов [124]. Иными словами, полярность скелетных атомов ядра индолизина можно грубо аппроксимировать альтернативной последовательностью его углеродных атомов (схема 9в).

В. Особенности экзо-процессов

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



В простейшем случае азаиндолизинов неподеленная пара при раскрытии как 5 → 4, так и 3 → 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 → 4 консонантный характер локальной тройки налагается на консонантный паттерн общего распределения полярностей в бицикле. В случае же 3 → 4 раскрытия консонантный характер локальной тройки не соответствует таковому паттерну. Отсюда легко вывести принципы влияния заместителей в бицикле на преимущественный (5 → 4 или 3 → 4) тип экзо-раскрытия. Любое влияние заместителей, усиливающее изначальное альтернирование в бицикле, будет содействовать 5 → 4 раскрытию (схема 10а). Напротив, любое замещение, усиливающее обратную цепь альтернирования (схема 10б), будет способствовать 3 → 4 экзо-раскрытию.

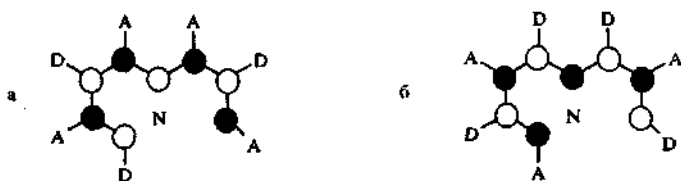


Схема 10. Нормальная (а) и обратная (б) цепи альтернирования в мостиковых азолазинах

Иными словами, экзо-раскрытию 5 → 4 способствует донорная природа (аза-замещение, 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, ближайшие 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 → 4 экзо-раскрытия (схема 10б) обратно изначальному 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-раскрытия.

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., Scherbukhtin 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. Comm. — 1971. — Vol. 1. — P. 289.
4. *Guerrret P., Jacquier R., Maury G.* // J. Heterocycl. Chem. — 1971. — Vol. 8. — P. 643.
5. *Maury G.* // Adv. Heterocycl. Chem. — *****
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., Selli 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., Radies 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. *Чуйжук 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., Тумаилов А. А., Пиличева Т. Л.* // ХГС. — 1989. — № 2. — С. 278.
22. *Русинов В. Л., Пиличева Т. Л., Тумаилов 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., Тумаилов 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. *Голомозин 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.

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. *Чуйзук 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., Vrbancic 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. *Sato K., Miyasaka T., Arakawa T.* // *Yakugaku Zasshi.* — 1977. — Vol. 97. — P. 422.; *C. A.* — 1987. — Vol. 87. — 1022555.
99. *Бачковский И. П., Чуйзук 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., Чуйзук 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.* // *Росс. 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.