

УДК 547.821.2

ФЕНАЦИЛИДЫ 2-ГАЛОГЕН-ПИРИДИНИЯ, ИХ ЦИКЛОИМИНИЕВЫЕ И АЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ. 1. СИНТЕЗ ИСХОДНЫХ СОЛЕЙ, ИХ БЕТАИН-ИЛИДОВ И ОКСАЗОЛИЕВЫХ ЭКВИВАЛЕНТОВ

© 2011 г. Е. В. Бабаев*

Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, кор. 3

Поступила в редакцию 27.06.2010 г.

Принята к печати 03.09.2010 г.

Обзор посвящен важному классу мультифункциональных реагентов – N-фенацильным солям 2-галогенпиридиния **1**, способным образовывать бетаин-илиды **2** (фенацилиды) и вступать как в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, так и многочисленные типы (цикло)конденсаций с вытеснением альфа-галогена и участием звена метилкетона. Центральный тезис обзора – тесная взаимосвязь химии солей **1** и бетаинов **2** с химией солей оксазоло[3,2-а]пиридиния **3**, проявляющаяся как в их взаимных превращениях (илидов **2** в соли **1** или **3**, и наоборот, солей **1** и **3** в илиды **2**), так и в сходстве химических трансформаций без таких взаимопревращений. Такое сходство (непрерывно включающее параллель “ α -галоген-фенацилид – оксазолий”) весьма необычно и может сохраняться при замене пиридинового фрагмента на иные гетероциклы (азолы и азины) или при переходе от галогена к другим уходящим группам (RS, RO, NR₂). Это сходство нередко сохраняется и при переходе от солей гетероциклов к открытоцепным солям, в которых потенциально илидная группа CH₂CO примыкает к галоген-иминиевой функции или ее гетероаналогу. Обзорный материал по синтезу и превращениям солей **1**, **3** и фенацилидов **2** разбит на две части; публикуемая часть посвящена исключительно синтезу солей **1** и илидов **2** и взаимопревращениям соединений **1**, **2**, **3**. Проведен подробный анализ путей синтеза солей **1** и их циклоиминиевых аналогов, содержащих α -галоген или иной α -гетероатом (S, O, N), способный служить уходящей группой. Выявлена специфика синтеза кислород- и серосодержащих солей и илидов на их основе. Материал дополнен редкими примерами синтеза алифатических солей и их “фенацилидов”, содержащих тот же структурный мотив и способных замыкать оксазольный цикл. В обзор включены способы генерации фенацилидов **2** и их аналогов из карбенов и иминов, а также раскрытием солей оксазолия.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение
2. Особенности химии солей **1**, их бетаин-илидов **2** и оксазолиевых аналогов **3**
3. Синтез солей 2-галогенпиридиния
 - 3.1. Соли 2-бромпиридиния
 - 3.2. Соли 2-хлорпиридиния
 - 3.3. Образование илидов и оксазолов как препятствие синтеза солей **1**
 - 3.4. Направленная замена недоступных солей **1** их оксазолиевыми эквивалентами
4. Синтез других α -галоген-циклоиминиевых солей
5. Синтез ациклических аналогов 2-галогенпиридиниевых солей
6. Синтез аналогов солей **1** с другими α -гетероатомами вместо галогена
 - 6.1. Аналоги с серосодержащей группой в α -положении
 - 6.2. Аналоги с кислородсодержащей группой в α -положении
 - 6.3. Аналоги с азотсодержащей группой в α -положении
7. Генерация бетаин-илидов из солей оксазолия
8. Заключение

* Автор для связи (тел.: +7(495)939-30-20; эл. почта: babaev@org.chem.msu.ru).

1. ВВЕДЕНИЕ

Соли N-алкилпиридиния нашли ряд применений в органическом синтезе в качестве реагентов для получения других классов веществ. Наиболее яркими примерами служат два класса, приведенных на схеме 1: соли 2-галогенпиридиния (A), более известные как реагенты Мукаямы, и N-фенацилпиридиниевые соли Крэнке (B, R = Ar), легко образующие под действием оснований илиды (традиционно называемые фенацилидами).

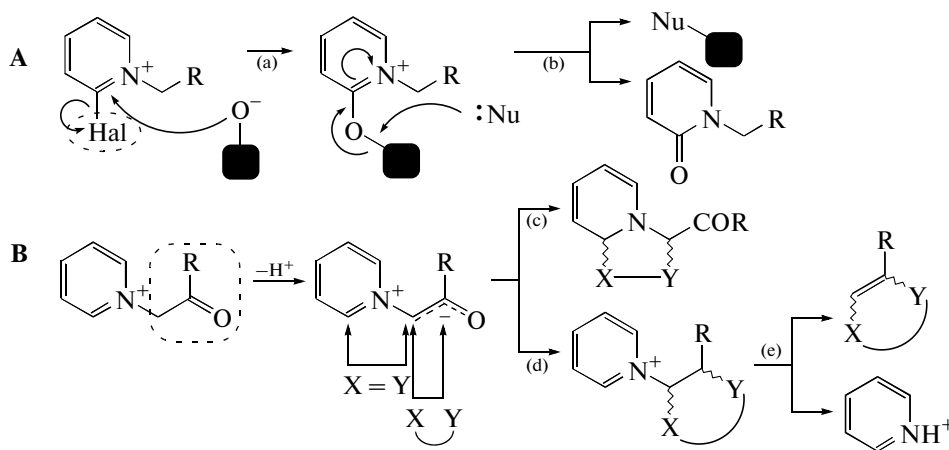


Схема 1.

Соли Мукаямы A обладают уникальной способностью поэтапно превращаться в N-алкилпиридоны, как бы “отнимая” при этом оксид-ион у многих кислородсодержащих нуклеофилов и отдавая взамен свою электрофильность оставшейся частице [1, 2]. Это достигается легким замещением α-галогена в солях A на стадии (a) и быстрым отщеплением стабильного остатка N-алкил-2-пиридона на стадии (b). Последняя стадия может протекать по S_N2-типу под действием другого нуклеофила (именно так активируют спирты или карбоновые кислоты) либо по S_N1 типу (например, в синтезе карбодимидов из мочевины или изонитрилов из изоцианатов). Похожими свойствами обладают соли и других α-галогензамещенных гетероциклов, причем кроме реакций дезоксигенирования найдены столь же яркие примеры дитионирования (например, “удаление” сульфид-иона из тиоамидов, тиомочевин или кантогенатов).

Использование в синтезе солей Крэнке B обусловлено иными особенностями солей пиридиния: во-первых, склонностью их фенацилидов к 1,3-диполярному циклоприсоединению [3, 4] по реакции (c), а во-вторых тем, что заряженный цикл сначала содействует участию метилкетонового звена в протекании разных (цикло)конденсаций по типу (d), а затем может бесследно исчезать [5] из структуры конечного продукта, оставляя в нем дополнительную кратную связь, что схематично показывает реакция (e).

Предметом настоящего обзора является химия солей 1, в которых обе яркие функциональности – α-галоген солей Мукаямы и кето-метиленовое звено солей Крэнке – совмещены в единой структуре (схема 2).

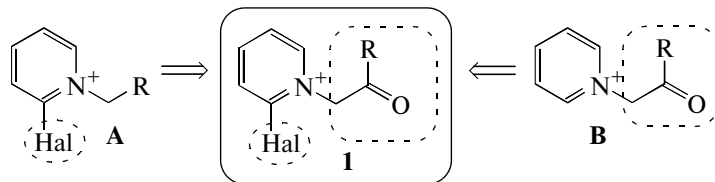


Схема 2.

Подобное сочетание в солях 1 потенциально илидной CH₂-группы и электрофильного галогениминового фрагмента порождает класс реагентов, слабо представленный в ряду ациклических структур. Действительно, если мысленно убрать в солях A и B циклические связи, оставив лишь иминовую группировку, то солям Мукаямы A будут соответствовать хорошо знакомый химикам реактив Вильсмейера C, а солям Крэнке B – иминовые соли α-аминокарбонильных соединений (или аминокислот) D, широко используемые в синтезе как предшественники азометин-илидов. Тогда ациклическим аналогом солей 1, очевидно, отвечала бы суперпозиция мотивов C и D – малоизвестный тип синтонов E (схема 3).

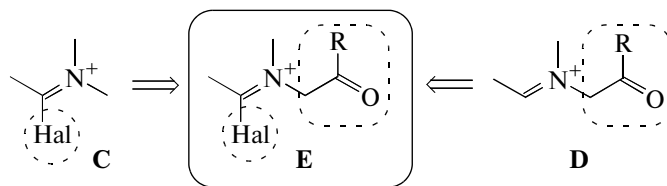


Схема 3.

Класс реагентов **E** имеет ограниченное применение в синтезе. Хотя предпринимались попытки получения таких солей (например, действием (оксо)хлоридов элементов на подходящие амиды), подобные процессы нередко осложнялись замыканием оксазольного цикла (схема 4). Известны примеры таких солей в ряду аминокетонов [6], но их структура почти не изучена из-за чрезвычайно легкого гидролиза. В ряду эфиров аминокислот [7] подобные соли спонтанно электроциклизуются (вероятно, через енольные формы) в соли 5-алкоксиоксазолов. Наконец, в ряду самих аминокислот ациклические аналоги типа **E** не существуют вообще, а их иминиевые лактоны (интермедиаты реакции Дакина–Веста) легко димеризуются [8] через образование нестабильных бетаинов (более известных как мюнхноны).

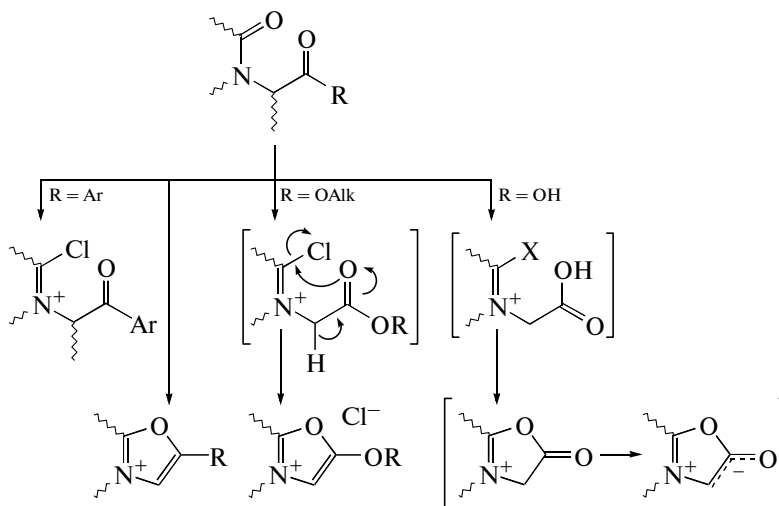


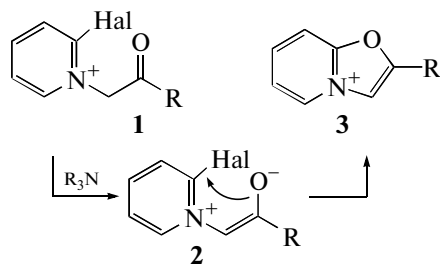
Схема 4.

В противоположность этому, пиридиниевые аналоги **1** ациклических реагентов **E** вполне устойчивы к гидролизу и хранить их можно годами. Соли **1** нетрудно получить из доступных галогенпиридинов и бромкетонеров (обычно, фенацилбромидов), и их широко используют в синтезе разных классов веществ. Между тем, химия солей **1** и бетаин-илидов (фенацилидов) на их основе до сих пор практически не отражена в обзорной литературе.

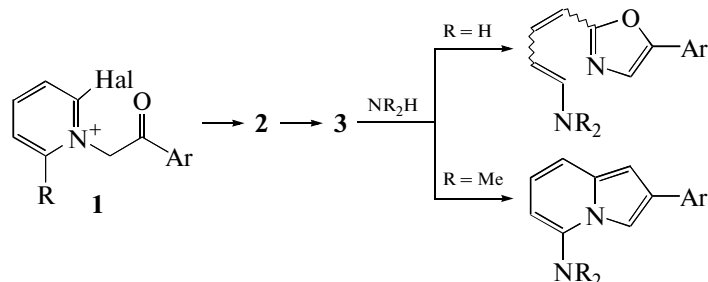
2. ОСОБЕННОСТИ ХИМИИ СОЛЕЙ **1**, ИХ БЕТАИН-ИЛИДОВ **2** И ОКСАЗОЛИЕВЫХ АНАЛОГОВ **3**

Первый пример получения соли **1** описал еще Крэнке в 1937 г. [9], однако лишь четверть века спустя химия этого семейства стала изучаться систематически. Выяснилось, что такие соли (и их азиновые и азольные аналоги) реагируют с широким кругом бинуклеофильных либо биполярных реагентов, как правило, образуя труднодоступные иными путями семейства мостиковых гетероциклов. (Многие из таких реакций были обнаружены в последнее десятилетие научной группой автора [10] в Московском университете.) В реакциях солей **1**, в отличие от превращений солей Мукаймы и Крэнке, ни разу не наблюдалось элиминирование пиридинового (или пиридонового) остатка. Вместо этого выявилась иная особенность солей **1** (и их илидов **2**) – их глубокое родство с солями оксазолопиридиния **3**.

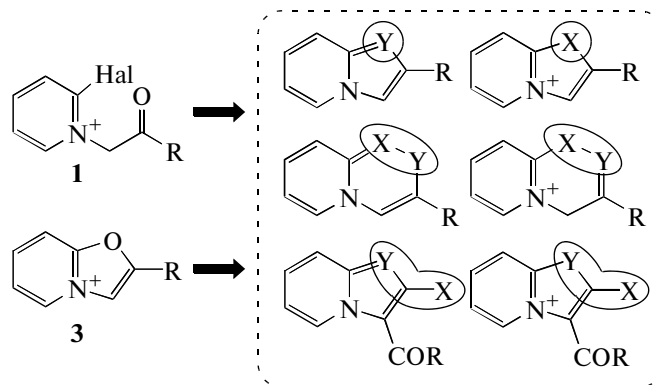
Первый тип родства можно назвать генетическим (схема 5): еще в 1970-х гг. Бредшер и Крэнке показали, что соли **1** можно препаративно превратить в соли **3** действием оснований через образование бетаин-илидов **2**.



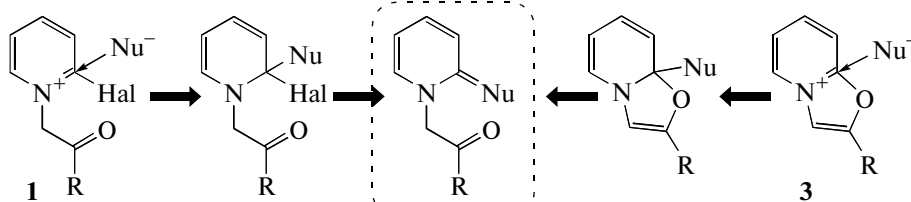
Такое родство имеет отчетливую параллель с замыканием ациклических солей **Е** в катионы оксазолия (ср. схемы 4, 5), причем в ряде случаев эта аналогия столь полна, что при попытках синтеза солей **1** удается выделить лишь соответствующие соли оксазолия **3**. Нам удалось показать главное синтетическое значение такого родства: возможность ступенчато вводить соли **1** в необычные превращения (схема 6), первоначально конвертировав их в соли **3** через фенацилиды **2**.



Второй тип родства проявляется в том, что моноциклы **1** и бициклы **3** во многих реакциях образуют в точности одни и те же продукты, не превращаясь один в другой, т.е. ведут себя как синтетические эквиваленты (схема 7).



Это родство обусловлено сходством в механизмах первой ступени таких реакций (схема 8): в обоих случаях нуклеофил атакует электрофильный углеродный центр, находящийся между двумя гетероатомами (азотом и галогеном в солях **1**, либо азотом и кислородом в солях **3**), что приводит через разные аддукты к единому (полу)продукту:



Варьируя на схемах 7 и 8 природу нуклеофила (в том числе, вводя в его структуру электрофильный фрагмент), можно надстраивать к пиридиновому циклу пирролы, тиазолы, оксазолы, имидазолы, фосфолы, триазины, пиридины, изохинолины и другие циклы с богатым набором донорных и акцепторных, гидрофобных и гидрофильных, кислотных и основных функций.

Третий тип родства между солями **1** и **3** обнаружен недавно. Пиридиновые илиды **2** из солей **1** способны вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, причем наличие α -галогена (или иной уходящей группы X) в фенацилидах **2** привносит в эту химию новые измерения. Из-за отсутствия у атома азота в солях **1** симметричного окружения (в сравнении с солями **B**) региоселективность атаки диполярофила может быть различной (схема 9). При атаке диполярофила в *inco*-положение к уходящей α -группе X (аддукт в правой части схемы 9) образующийся пятичленный фрагмент циклоаддукта более окислен (в сравнении с изомером слева) и может легче ароматизоваться, элиминируя частицу NH. Если общая картина влияния β - и γ -заместителей в фенацилидах Крэнке на региоселективность циклоприсоединения в целом ясна [11], то влияние α -групп в илидах **2** исследовано крайне слабо и сдерживается доступностью аналогов солей **1**.

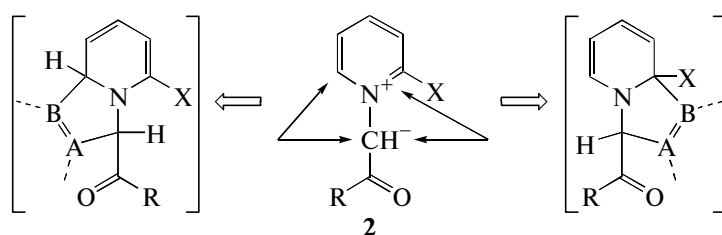


Схема 9.

Способность к циклоприсоединению, казалось бы, должна резко отличать пиридиновые “илидогены” **1** от электрофильных бициклов **3**. Нам, однако, удалось доказать, что и в этом отношении существует родство между солями **1** и **3**, поскольку ряд катионов **3** под действием нуклеофилов раскрывают оксазолиевый цикл, также генерируя илиды **2** (схема 10) и продукты их превращений. Интересно, что во многих подобных случаях соответствующие пиридиновые предшественники **1** не были препаративно доступны. Способность породить илиды является *третьим типом родства* солей **1** и **3**.

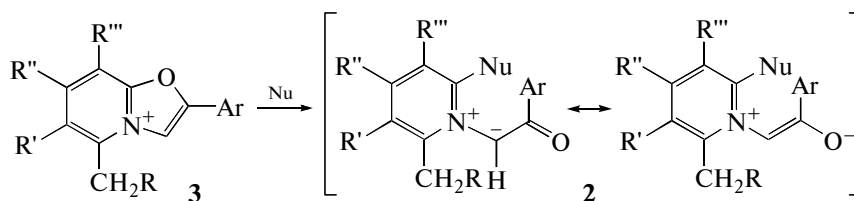


Схема 10.

В итоге, все три типа родства между солями **1** и **3** позволяют гибко планировать синтезы с их участием, заменяя менее доступный (или вовсе недоступный) подкласс на его более легко синтезируемый эквивалент. Такое родство (и взаимная заменяемость) не являются полными и в особых случаях зависят от природы реагента и субстрата. Изучение границ такой синтетической эквивалентности и составило главный замысел настоящего обзора, предопределив ракурс для систематизации обширного материала.

В настоящем обзоре будут рассмотрены соли **1** и их аналоги, представленные на схеме 11. Кроме солей 2-галогенпиридиния с остатком метилкетона будут рассмотрены и их аналоги с фрагментами N^+-CH_2COOR и N^+-CH_2CN . Мы впервые попытались собрать воедино данные о солях иных α -галогензамещенных гетероциклов (азинов, азолов и их бензпроизводных) и ациклических аналогах **E**. Мы также включили в рассмотрение аналоги солей **1** с иными (чем галоген) гетероатомами ($X = S, O, N$) в α -положении.

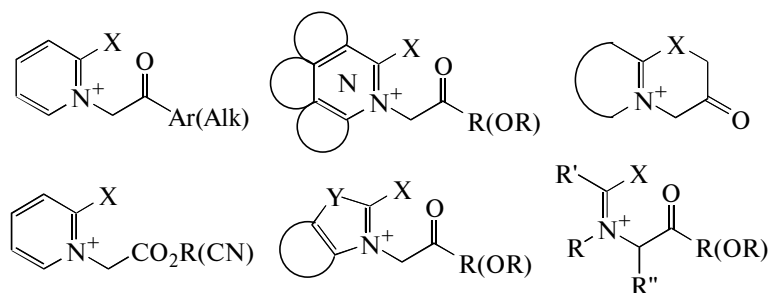


Схема 11.

Везде, где уместно, будет прослеживаться параллель между солями с фрагментом **Е** и соответствующими солями оксазолия; для бициклов **3** с пири(ми)диновым фрагментом эту задачу облегчает наш недавний обзор [12] по их синтезу и свойствам. Из-за большого объема данных мы посчитали целесообразным разбить обзорный материал на части. Данная часть посвящена исключительно способам синтеза солей **1** с упоминанием лишь самого факта их конверсии в бетаин-илиды **2** или соли **3**. Рассмотрены и иные способы генерации бетаин-илидов **2**, связанные с использованием карбенов и реакциями раскрытия солей оксазолия. Делая основной акцент на разнообразии потенциальных типов солей **1** и выявив скудость актуальных литературных данных, мы решили включить в обсуждение собственные результаты (иногда со ссылками на рукописи диссертаций и дипломных работ, защищенных МГУ в 1995–2010 гг.)

3. СИНТЕЗ СОЛЕЙ 2-ГАЛОГЕНПИРИДИНИЯ

3.1. Соли 2-бромпиридиния

Наиболее подробно в литературе изучены примеры кватернизации 2-бромпиридина и его гомологов α -бромкетонами с образованием солей **1a-c** (схема 12, реакция (1), Таблица 1). Синтез широкой серии таких солей в 1950-е гг. [13–15] имел своей целью поиск среди них противораковых препаратов. В конце 1970-х гг. другая серия солей **1a** (с заместителями, тщательно отобранными по принципу максимального разнообразия) была получена и использована в качестве реагентов для синтеза солей тиазолопиридиния [16] с антигликемической активностью. Варианты проведения кватернизации (1) обычно включают многодневное нагревание смеси реагентов без растворителя (иногда в среде бензола или толуола) либо в сульфолане (сутки при 100°C с переосаждением солей эфиром).

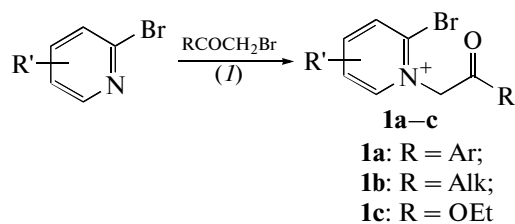


Схема 12.

Таблица 1. Выходы в синтезе солей **1a-c** из 2-бромпиридина и его гомологов

№	Заместители в 1a-c	Дополнительные заместители, выход
1a	R=Ph, R'=H	65% [116], 72% [117], 60–75% [16], 83% [118]
	R=Ph, R'=Me	R'=3-Me: 74% [117], 35% [16]; R'=4-Me: 78% [117]; R'=5-Me: 77% [117], 81% [16]
	R=Ar, R'=H (заместитель в арильной группе)	p-Br 54% [16] (36% [117]); p-NO ₂ 50% [16]; m-NO ₂ 82% [16]; p-Ph 69% [16]; m-NHAc 44% [16]; m-(i-PrO) 32% [16]; p-SMe 53% [16]; p-SO ₂ Me 72% [16]; p-OCHF ₂ 28% [119]; Ar = 2-тиенил 10% [16]
1b	R=Alk, R'=H	Alk = Me 56% [117], t-Bu 57% [117], i-Pr 48% [120]
1c	R=OEt	71% [121], 76% [17]

Таблица 2. Выходы в синтезе солей **1d** из 2-хлорпиридинов

№	Заместители в 1d		Заместители в арильной группе, выход
1d	R=Ar	R'=H	H 78% [21]; p-Me 68% [21]; p-NO ₂ 54% [122], 65% [10]; m-NO ₂ 51% [122]; p-Br 62% [10]; 3,4-(OH) ₂ 10% [15]
		R'=4-Me	H 63% [16]; p-Br 78% [21]
1d	R=Me	R'=H	65% [21]
		R'=4-Me	68% [21]

Доказательство структуры солей **1a-c** обычно ограничивалось данными элементного анализа; лишь для соли **1c** нами были получены данные РСА [17]. Выходы солей, как видно из табл. 1, достаточно высоки и слабо зависят от условий проведения реакций.

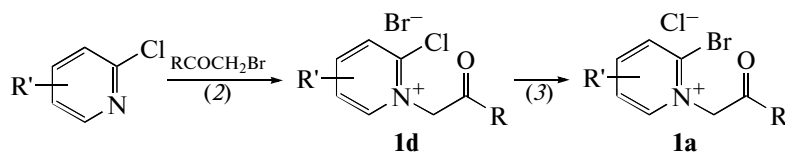
Именно из бромпиридиниевой соли **1a** и триэтиламина Брэдшером в 1969 г. был впервые получен его нестабильный фенацилид, оранжево-красный енол-бетаин **2a** [18] (см. схему 5, R = Ph, Hal = Br), который после 3 час кипячения в ацетонитриле и добавления хлорной кислоты был превращен с выходом 68% в перхлорат 2-фенилоксазолопиридиния **3a**. Под действием менее основного N,N-диметиланилина выход соли **3a** снижался до 51% (даже при вдвое более длительном кипячении). Соль **3a** образовывалась и при действии 1,1-диметилгидразина на бромид **1a** (14 час кипячения, 41%), а также при реакции соли **1a** с бутиламином в качестве побочного продукта (11%).

В 1980 г. в работах Коста был найден первый пример циклоприсоединения ДМАД к илиду **2a** из соли **1a** [19]. Соль **1c** со сложноэфирным остатком при метиленовом звене также образует илид, который, по нашим наблюдениям, весьма склонен к самоконденсациям. Это нередко приводит к крайне необычным побочным продуктам в реакциях соли **1c** с простыми нуклеофилами и диполярфилами [17, 20].

3.2. Соли 2-хлорпиридиния

Производные 2-хлорпиридина столь же гладко реагируют с бромкетонами, образуя соли **1d** (Таблица 2). Наиболее часто смеси реагентов кипятят в ацетонитриле [21], причем осадок удобно отделять в несколько приемов, продолжая кипячение 5–7 суток [10]. Можно нагревать компоненты и без растворителя (2 час при 80°C), а затем разбавлять смеси ацетоном и выдерживать сутки при 0°C [22]. В работе [23] продукты очищали несколько нетипичным образом: смесь помещали на силикагель и вымывали непрореагировавшие реагенты этилацетатом, а желаемые соли – этанолом.

Как видно, данные для солей 2-хлорпиридиния **1d** менее репрезентативны, чем для 2-бромпиридиния. Таблица 2 неполна по ряду причин. Прежде всего, для множества упомянутых в литературе примеров солей **1d** (мы насчитали около двух десятков в работах [13, 14, 22, 24, 25]) не приведено никаких сведений об их выходах, чистоте и свойствах. Возможно, данные не приводились из-за кажущейся очевидности строения столь простых структур. Между тем, эта простота обманчива: малоизученной проблемой этого подкласса является неоднозначность самих структур бромидов 2-хлорпиридиния, поскольку вслед за реакцией (2) может протекать обмен ионного галогена на ковалентный по реакции (3), особенно при продолжительном нагревании реакционных смесей (схема 13).

**Схема 13.**

Впервые подобная проблема отчетливо выявилась еще в 1950 гг. при алкилировании 2-галогенпиридинов йодистым метилом [26]. Оказалось, что 2-хлор- и 2-бромпиридин в этой реакции целиком превращаются в йодметилаты 2-йодпиридиния; аналогичный обмен в 2-хлорпиридинах под действием алкилбромидов до сих пор не изучался. Мы заметили, что при алкилировании 2-хлорпиридина *m*-нитрофенацилбромидом образуется соль, в спектре ЯМР ¹H которой имелись близко расположенные сигналы двух CH₂-групп разной интенсивности. Эта труднообъяснимая загадка разрешилась лишь при съемке масс-спектра данной соли. Выяснилось, что наряду с пиком, отвечающим массе катиона 2-хлорпиридиния **1d**, имелся пик катиона 2-бромпиридиния **1a**. Тем самым подтвердилось, что бромид в пиридиниевых солях **1d** (если для синтеза брался бромкетон) также способен вытеснить

ковалентный атом хлора. Примесь “ионно-ковалентного” изомера может и не повлиять на последующие превращения, если галоген (неважно какой) на следующем этапе будет вытеснен нуклеофилом. Если же в ходе реакций атом галогена сохраняется в конечной структуре (скажем, при циклоприсоединении к илидам из солей **1d** [27, 28]), то это неизбежно приводит к смесям хлор- и бромсодержащих ковалентных продуктов.

В этой связи стоит более критично отнестись к публикациям, где природа ионного и ковалентного галогена в солях **1** не является однозначной. Так, в работе [23] соли **1e**, **f** получали активацией алкилирующего агента (хлорацетонитрила или этилбромацетата) йодидом натрия (схема 14). Хотя полученные соли названы йодидами хлорпиридиния, возникает резонный вопрос, какова в них доля йодпиридиния.

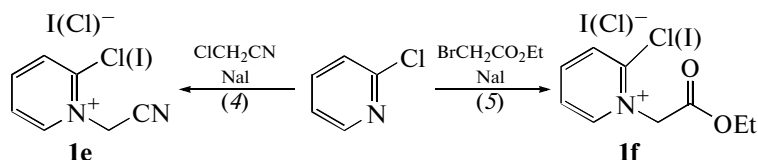


Схема 14.

В цитируемой работе [23] дано много примеров алкилирования 2-хлорпиридинов и ярко продемонстрирована эффективность использования СВЧ-излучения для ускорения реакций кватернизации (4), (5). Если в обычных условиях (кипячение без растворителя) кватернизация хлорацетонитрилом (4) занимает 50 час и протекает с выходом 10%, то в СВЧ печи за 40 мин достигается выход 56%. Для реакции (5) выход соли **1f** поднимается с 46 до 80%, а время реакции сокращается с 23 час до тех же 40 мин.

Следует отметить, что для кватернизации 2-хлор(бром)пиридинов использовались лишь бром(хлор)кетоны; комбинации йод- и фторпроизводных (пиридинов либо кетонов) не изучались, за исключением упомянутой добавки NaI в реакционные смеси. Примеры использования эфиров галогенуксусной кислоты (**1c**, **f**) и хлорацетонитрила (**1e**) были приведены выше. Интересным алкилирующим агентом является пропаргилбромид [29]; с выходом 37% он кватернизует 2-хлорпиридин, а полученная соль в реакциях с нуклеофилами (как на схеме 7) выступает в роли синтетического эквивалента 2-хлор-N-ацетонилпиридиния. Бензилгалогениды образуют с 2-хлорпиридином соли (потенциально способные давать илиды), которые легко подвергаются фотохимической циклизации в катионы изоиндола-пиридиния [30]. Алкилирование 2-хлорпиридина соединениями ряда RS-CH₂-Cl (R = Me, Ar) также вносит в образующиеся соли потенциально илидный фрагмент; такие реакции протекали с хорошими выходами (48–75%), тогда как при использовании PhSO₂CH₂Cl признаков реакции не наблюдалось [23].

Превращение 2-хлорпиридиниевых бромидов **1d** в соли оксазолопиридиния **3** (по схеме 5) впервые изучил Крэнке в 1976 г. [21]. Первооткрыватель пиридиниевых фенацилидов, он еще в 1937 г. попытался получить илид из соли **1d** (R = Ph) [9] своим обычным способом – действием водной соды, что привело, однако, к гидролизу хлорпиридиниевой соли в N-фенацилпиридон-2. Спустя 40 лет, уже после публикаций Брэдшера, Крэнке предложил превосходную модификацию способа конверсии солей **1** в **3** (R = Ph 91%, *p*-MeC₆H₄ 72%) путем часового кипячения диоксанового раствора соли **1** с избытком этилдиизопропиламина. Он также отметил, что эта циклизация наблюдается при использовании 2-пиколина, 2,4-лутидина, хинолина и лепидина, тогда как с пиридином и 4-пиколином реакция протекает в другом направлении (см. ниже). Строение продуктов циклоприсоединения ДМАД к илиду из соли **1d** (R = *n*-NO₂C₆H₄) подробно изучено нами методом РСА [27, 28].

3.3. Образование илидов и оксазолов как препятствие синтеза солей **1**

Общая проблема, связанная с синтезом галогензамещенных солей **1**, выявилась при изучении алкилирования бромкетонами стерически затрудненных 6-метил-2-хлор(бром)-пиридинов [31, 32]. Метилирование таких галоидпиколинов известно [33], причем изучение кинетики реакции неожиданно показало более высокую скорость алкилирования хлор-, чем бромпроизводного [34], в противоположность основности этой пары веществ. Более того, как показал еще Чичибабин в 1928 году в своем немецком патенте [35], реакция 6-хлор-2-метилпиридина с бромацетоном приводит к 5-хлориндолизину (схема 15). Такая циклоконденсация должна неминуемо включать промежуточное образование соли хлорпиридиния (по реакции (6)), хотя сам автор проводил процесс без ее выделения и, к сожалению, не привел выход конечного вещества.

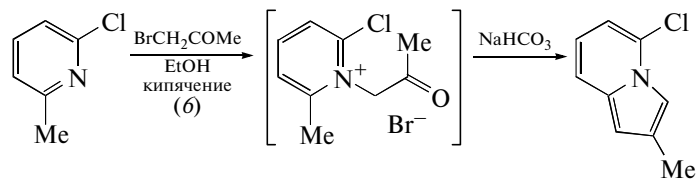


Схема 15.

Эти данные вселяли надежду на успешный синтез солей **1** из 6-галоген-2-пиколинов. Между тем, наши попытки выделить такие соли при использовании бромацетона были безуспешны из-за сильного осмоления. Замена алифатического бромкетона на термически более стабильные фенолбромиды привела к неожиданному результату (схема 16). При использовании как 6-хлор-, так и 6-бром-2-пиколина [31, 32], а также 6-хлор-2,4-лутидина [36] вместо ожидаемых солей N-фенацилпиридиния **1g** были выделены смеси гидрогалогенидов исходных галогенпиридинов **4** и солей оксазоло[3,2-а]пиридиния **3b**, которые удалось разделить. Объяснить такой результат можно лишь предположив, что медленно образующиеся по реакции (7) соли 2-галогенпиридиния **1g** под действием исходных галогенпиридинов депротонируются в илиды **2b** по реакции (8). Енол-бетаины **2b** легко замыкают оксазольный цикл по реакции (9). Строение солей **3b** было доказано встречным синтезом (надстройкой оксазольного цикла к соответствующему пиридону-2).

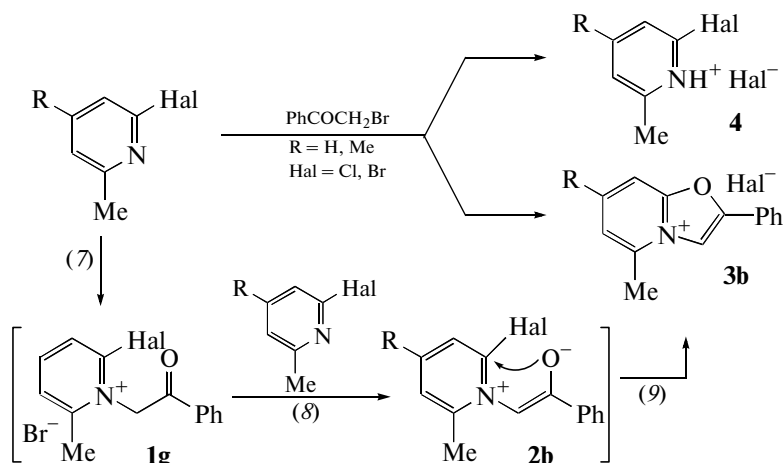


Схема 16.

Данный результат заставляет более осторожно относиться к уже цитированной публикации [23] и ее продолжению [37], где в реакции некоторых 2-хлорпиридинов с галогенкетонами вместо солей **1a** были выделены стабильные вещества, названные “гетеро-бетаинами” **2a**, **2c-e** (схема 17).

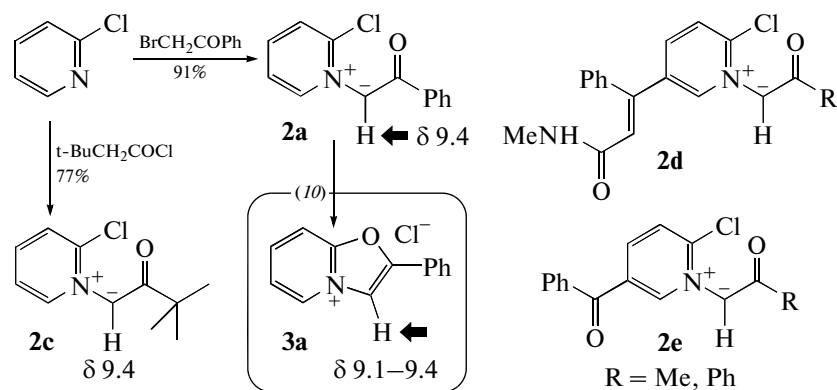


Схема 17.

Такой вывод был сделан, по-видимому, на основании спектров ЯМР ^1H (вместо синглета метиленовой группы в спектре наблюдался метиновый сигнал в слабых полях при 9.4 м.д.) и данных элементного анализа (формально отвечающих не солям, а их илидам). Тем не менее, справедливость этих формул вызывает вопросы.

Как упоминалось выше, окраска у галоген-пиридиниевых бетаин-илидов **2** красно-оранжевая, а при нагревании до 100°C они превращаются в бесцветные (иногда желтоватые) соли оксазолопиридиния **3**. Соединения **2** в цитируемых работах имеют бледную окраску (от белой до коричневой), а их синтез проводился в СВЧ печи при 170°C. Можно предположить, что и в этом случае авторы столкнулись с замыканием оксазольного цикла (как на схемах 5, 16) по реакции (10) с образованием хлорида **3a**. Типичный химсдвиг метинового протона в пиридиниевых фенацилидах обычно не превышает 6.8 м.д. [38]. Наблюдаемый авторами слабополюный синглет при 9.4 м.д. вполне может соответствовать сигналу оксазолиевого протона в солях **3**, который обычно резонирует при $\delta = 9.1-9.4$ м.д. (слабо варьируя в зависимости от растворителя, противоиона и заместителей). Пример схемы 17 показывает еще одну проблему химии солей **1d**, вновь связанную со своеобразной “изомерией”. В данном случае ковалентное вещество (нейтральный хлор-бетаин **2a**) и его валентный изомер ионного строения (хлорид **3a**) идентичны по составу, отчего соль легко принять за бетаин, если судить лишь по данным элементного анализа.

Как видно из приведенных примеров, структурный фактор (стерические затруднения N-фенацилированию) и/или жесткие условия проведения процесса могут привести к невозможности выделить соли **1** из-за их конверсии в соли **3**.

3.4. Направленная замена недоступных солей **1** их оксазолиевыми эквивалентами

Для некоторых 2-галогенпиридинов реакция с бромкетонами вообще не протекает. Так, в случае 2-хлор-5-нитропиридина (алкилирование которого солями триалкилоксония известно) фенацилирование бромкетонами не удалось провести даже в самых жестких условиях [10]. Обширное семейство 6-алкил-2-хлорпиридинов с акцепторными группами (CN, CONH₂, COOR) в положении 3 и их 5,6-циклогомологов можно без труда получить из дешевых и легкодоступных пиридонов реакцией с POCl₃; такие хлорпиридины, однако, фенацилированию также не подвергаются.

В указанных случаях, тем не менее, оказывается возможным осуществить другим путем синтез оксазоло-пиридиниевых солей **3**, являющихся эквивалентами препаративно недоступных солей пиридиния **1**. Как правило, соли **3** легко получить в два этапа (см. обзор [12]). На первой стадии проводят фенацилирование щелочных солей пиридонов-2; эта реакция слабо чувствительна к стерическим и электронным препятствиям, оказываемым заместителями. На второй стадии образующиеся N-фенацил-2-пиридоны с количественным выходом подвергаются циклодегидратации в конденсированные оксазолы **3**. Такой путь позволяет без особого труда получить соли **3** с акцепторными группами в пиридиновом цикле и/или с (цикло)алкильным остатком у атома азота (схема 18). Именно в такие бициклы **3** превращались бы и фенацилиды из солей **1**, окажись они препаративно доступнее. Поскольку соли **1** и **3** обычно получают и используют именно как реагенты, принцип их взаимозаменяемости имеет важное значение. В обзоре [12] приведено множество примеров новых трансформаций легко синтезируемых бициклов **3**, открывших доступ к новым подклассам веществ (например, 5-замещенным индолизинам), которые долгое время не были известны именно из-за невозможности получить их галогенпиридиниевые предшественники **1**.

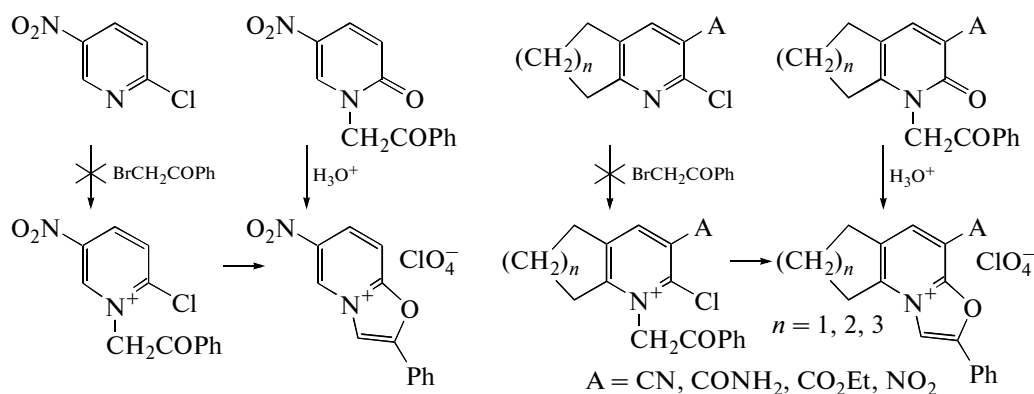


Схема 18.

4. СИНТЕЗ ДРУГИХ α -ГАЛОГЕН-ЦИКЛОИМИНИЕВЫХ СОЛЕЙ

Единственным примером фенацилирования α -галоген-азолов долгое время оставалась реакция (11) для 2-хлортиазола [39]. Нам удалось показать, что 2-бромтиазол кватернизуется столь же гладко в ацетонитриле [40] с образованием солей **5b** (Hal = Br) (схема 19). Для 2-хлортиазолиевой соли **5a** описано образование фенацилида и его циклизация в оксазоло-тиазолиевую соль **5c** [39]. Для 2-бром-производных **5b** нам не удалось осуществить такую же циклизацию препаративно; тем не менее, мы смогли успешно получить соли **5c** в два этапа через тиазолон **5d**.

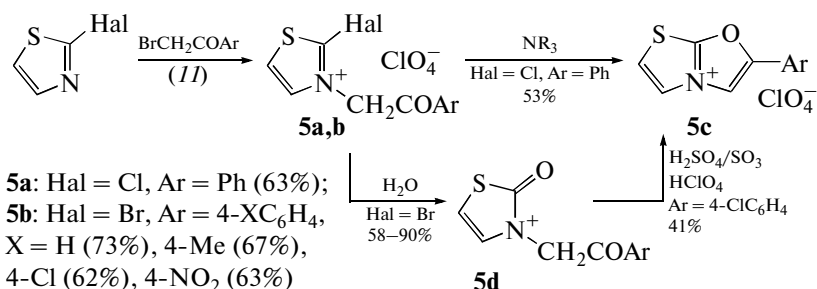


Схема 19.

В ряду азинов с атомом галогена в α -положении к гетероатому фенацилирование описано лишь в случае α -хлоризохинолинов (схема 20). Выходы в реакциях (12), (13) примерно одинаковы: 65% для 3-хлорпроизводного **6a** [41] и 68%–70% для 1-хлор-изохинолиния **6b** [39, 42]; в последнем случае фенацилид был успешно превращен в трициклический оксазол [39]. Известен пример соли **6c** [43], полученной с выходом 78% из хлор-азаиндола и экзотического хлорацетамида (где NR₂ – остаток фенотиазина). Фенацилирование 2-хлорхинолина нам осуществить не удалось; возможно, реакции стерически препятствует соседнее бензольное ядро. 2-Хлорпиримидин также оказался крайне пассивен: его фенацилирование при 20°C не протекает даже за полгода, а нагревание в разных средах приводит к быстрому осмолению смесей [10]. Хотя в обоих случаях получить хлоразиниевые соли оказалось невозможно, соответствующие оксазоло-азиниевые соли (схема 21) легко образуются из доступных N-фенацилпроизводных хинолона [44] и пиримидона [45].

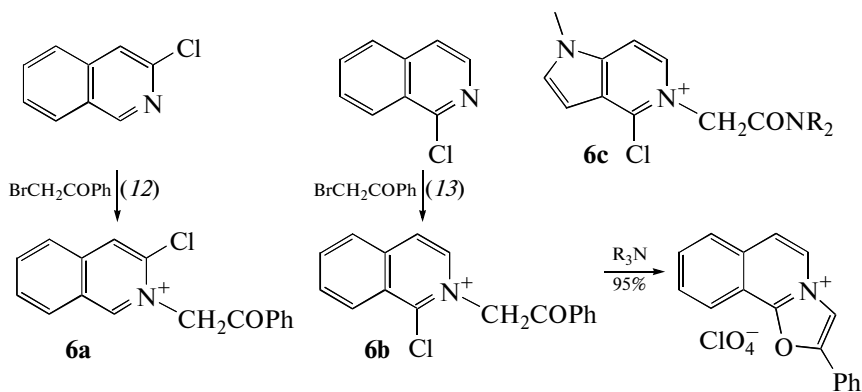


Схема 20.

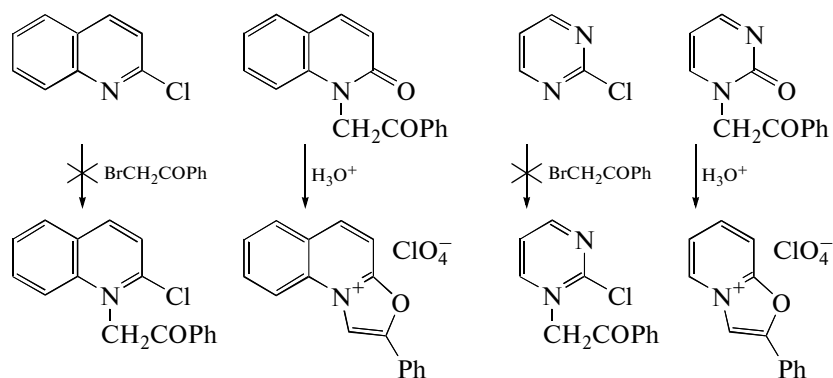


Схема 21.

Безуспешность ряда попыток кватернизовать α -галогенпроизводные гетероциклов фенацилбромидами (и малочисленность успешных контрпримеров), возможно, связана с особенностями химии α -галогенкетонот. Ацильный остаток бромкетона повышает CH -кислотность группы CH_2Br и придает этому углеродному центру нежелательные карбеноидные свойства. В результате в реакциях бромкетонот с малоактивными субстратами могут доминировать побочные превращения и самоконденсации. Наиболее ярким примером подобных конкурентных процессов может служить гладкое превращение фенацилбромидов в 1,2,3-трибензоил-производные циклопропанового ряда (путем своеобразной “тримеризации карбена”) под действием даже слабых оснований [46, 47].

Благодаря интересу к реагентам Мукаймы, к настоящему времени описано множество успешных синтезов N -алкильных солей α -галоген-замещенных гетероциклов (ряда пиримидиния, бензоксазолия, бензотиазолия и др.), что достигалось применением высокоэлектрофильных алкилирующих агентов (трифлатов, тозилатов, солей триалкилоксония). В ряде случаев таким путем удалось ввести потенциально илидный N -бензильный остаток. Возможность переноса этой методологии для синтеза аналогов солей **1** (заменой галогена в галогенкетонот на более нуклеофугную группу) пока не вполне ясна.

В ряду неароматических α -галоген-циклоиминиевых структур стоит особо остановиться на структуре 2-хлор- N -бензилпирролина **7a** [48] (схема 22), полученной простой реакцией (14), пока не нашедшей обобщений для синтеза аналогов солей **1**. Хотя структура **7a** напоминает обычный реагент Вильсмейера, она интересна тем, что может депротонироваться по двум направлениям. В первом случае может образоваться илид **7b**, что делает ее родственной классу реагентов **E**.

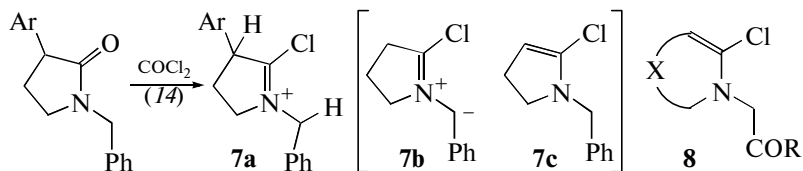


Схема 22.

Во втором случае отрыв протона ведет к ковалентному хлор-енамину **7c** — прототипу обширного семейства соединений **8**, являющихся весьма своеобразными “нейтральными аналогами” солей **1**. Структуры **8** весьма распространены в химии имидазола (**8a**), пиразола (**8b**) и их аза-аналогов (обозначенных символом “N” в цикле на схеме 23). Встречаются они и среди азинов и их бензо/аза-аналогов, а также пуринов. Можно сказать, что в таких структурах положительный заряд солей **1** как бы “нейтрализован” за счет эндоциклического гетероатома X (**8c**), экзоциклической оксо(тио)-группы $\text{C}=\text{Y}$ (**8d**) и даже гидрида (с появлением в цикле метиленового звена) (**8e**). Среди ациклических реагентов встречаются сходные нейтральные структуры, например, имидоилхлориды **8f**, таутомерные обсуждаемым енаминам.

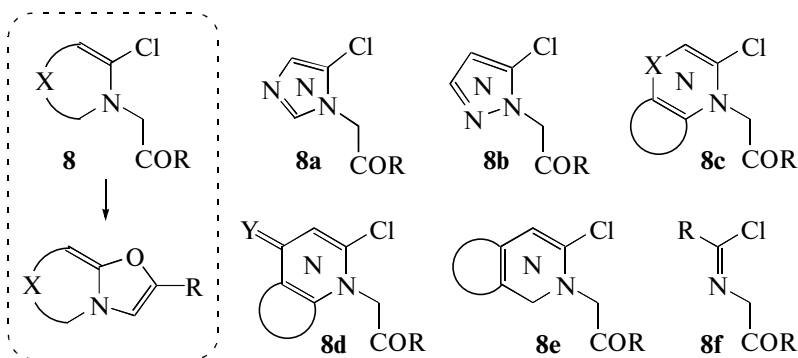


Схема 23.

Важно отметить, что по реакционной способности соединения **8** несколько напоминают соли **1**, вступая в превращения, аналогичные приведенным на схеме 7, и легко замыкая нейтральный оксазольный цикл. Алкилирование соединений **8** (по экзо-группе Y или эндо-атому пиридинового типа) открывало бы еще одну стратегию синтеза аналогов солей **1**. Удивительно, что подобные превращения, по-видимому, до сих пор не изучались.

5. СИНТЕЗ АЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ 2-ГАЛОГЕНПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ

Примеры хлориминиевых солей со структурным мотивом **E**, имеющимся в солях **1**, немногочисленны. Циклодегидратация ациламинокетонов в оксазолы по Габриэлю (**15**) давно и хорошо известна; она легко протекает под действием разных водоотнимающих агентов, включая PCl_5 . Между тем, как показали Хейнце и Баумгартель на рубеже 1960–70-х гг. [6], аналогичные третичные амины (ряда *N*-ароил-дезиламинов) в реакции (**16**) с PCl_5 образуют крайне гигроскопичные хлориды **9a**, в ИК спектрах которых колебания амидного карбонила сменяются частотами хлориминиевой группы.

Хотя была получена обширная серия солей **9a** (15 примеров комбинаций арильных групп), их выходы и элементный анализ приведены лишь для двух веществ. В первом случае соединение было ионным хлоридом **9a** (все $\text{Ar} = \text{Ph}$), а во втором – ковалентным мезомерным бетаином **9b** ($\text{Ar} = \text{Ar}'' = \text{Ph}$, $\text{Ar}' = p$ -нитрофенил), содержащим на одну молекулу HCl меньше, чем в соли **9a**. Роль акцепторного остатка в стабилизации отрицательного заряда бетаина **9b** очевидна и показана на схеме 24. Хотя превращения бетаина не изучались, отметим его полное структурное родство фенацилидам 2-хлорпиридиния **2**.

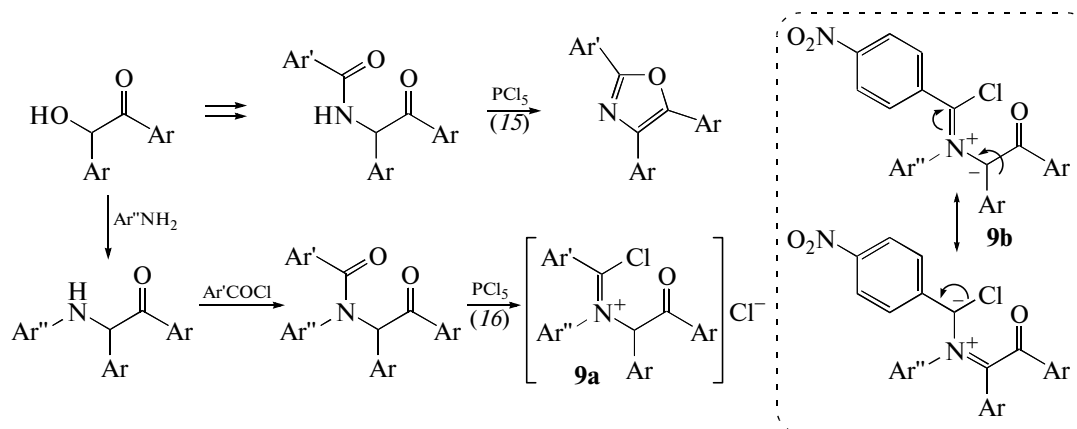


Схема 24.

В этой и последующих работах [49, 50, 51, 52] авторы изучили превращения солей **9a** под действием разных бинуклеофилов, удивительно напоминающие реакции солей **1** на схеме 7. В 1980-х гг. другие авторы расширили круг нуклеофилов [53] и субстратов [54] (в последнем случае путем замены *N*-арильного остатка *N*-алкильным). Отметим, что структуры соединений **9** слишком “перегружены” арильными остатками (т.к. получали их из бензоинов, анилинов и бензойных кислот); возможно, поэтому данный класс не привлек к себе должного внимания.

Неожиданный интерес к подобным превращениям и классам веществ наметился совсем недавно в химии ациламино кислот (схема 25). Оказалось, что использование оксалил хлорида в реакции (**17**) гладко превращает амиды в имидоилхлориды, расщепление которых гликолями оказалось в итоге превосходной стратегией для депротекции исходных ациламидов [55] без эимеризации остатка аминокислоты (схема 25). Введение в аналогичную реакцию (**18**) эфиров *N*-ароил-*N*-метиламино кислот привело к солям **10** со структурным мотивом **E** [7]. Хотя соли **10** (и их илиды) оказались крайне реакционноспособны и легко замыкали оксазолиевый цикл, ряд их реакций (в том числе, циклоприсоединение) удалось изучить.

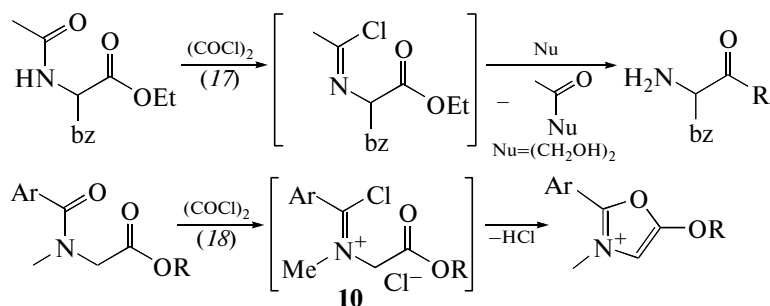


Схема 25.

Любопытные примеры структур со сходным мотивом встречаются в химии галогенкарбенов (см. обзор [56]) (схема 26). Так, дихлоркарбен в реакциях с азометинами образует хлорбетаиновый аддукт **10a** [57], способный не только замыкать трехчленный азириновый цикл, но и вступать в 1,3-диполярное циклоприсоединение с диполярофилами. Ближайший аналог структуры **E**, бетаин **10b** (более окисленный за счет лишнего атома хлора), образуется [58] как аддукт дихлоркарбена и несколько своеобразного азометина с тремя группами CO_2Et . Бетаин **10b** вполне ожидаемо замыкает оксазольный цикл (ср. со схемой 25), теряя при этом заместитель у атома азота. Последний пример неожиданного пересечения илидной химии 2-хлорпиридина и дихлоркарбена – их реакция между собой [59] с образованием 2-хлорпиридиниевых илидов **10c**; именно таким способом можно объяснить образование конечного пиридона.

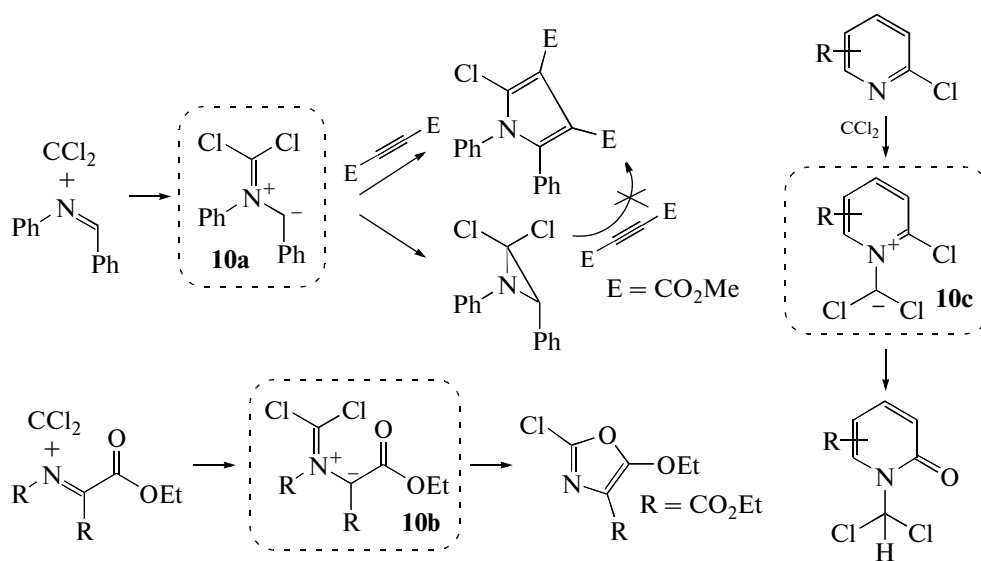


Схема 26.

6. АНАЛОГИ СОЛЕЙ **1** С ДРУГИМИ α -ГЕТЕРОАТОМАМИ ВМЕСТО ГАЛОГЕНА

Существуют интересные подклассы солей пиридиния (и других гетероциклов), в которых α -атом галогена солей **1** формально заменен на двухвалентный гетероатом (S, O, NR). Нас будут интересовать лишь те случаи, когда новый гетероатом не препятствует образованию бетаин-илидов и способен (хотя бы в принципе), как и α -галоген, служить уходящей группой.

6.1. Аналоги с серосодержащей группой в α -положении

В качестве уходящей группы в нейтральных гетероциклах и их четвертичных солях нередко выступает α -алкилтио-группа. Подобные соли нетрудно получить тремя разными способами (схема 27): N-алкилированием (i) гетероциклов, уже имеющих группу 2-SR', S-алкилированием (ii) тионов, уже имеющих группу NR'', и замещением галогена в реагентах Мукаямы их реакцией (iii) с анионами меркаптанов. Подобные соли неплохо изучены, если радикал R'' у атома азота – алкильная или бензильная группы. Если же группа R'' – остаток метилкетона (или фрагмент CH_2COOR), общая картина усложняется.

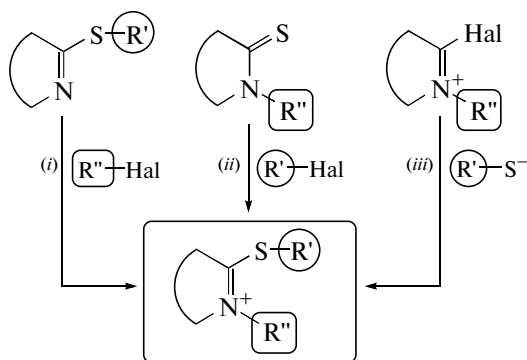


Схема 27.

Стратегию (iii), вероятно, следует отвергнуть. Наши попытки применить ее к солям 2-галоген-N-фенацилпиридиния **1** (вводя их в реакцию с щелочными солями меркаптанов) не привели к успеху; в одном из опытов с использованием PhCH_2SH из смеси продуктов реакции удалось идентифицировать лишь дибензилдисульфид.

Для синтеза серосодержащих аналогов солей **1** в литературе наиболее подробно изучена стратегия (i) на примере N-фенацилирования 2-арилтиопиридинов. Исходные вещества вполне доступны (взаимодействием 2-галогенпиридинов и тиофенолов), а их кватернизация йодацетоном (**19**) протекает на удивление легко (схема 28).

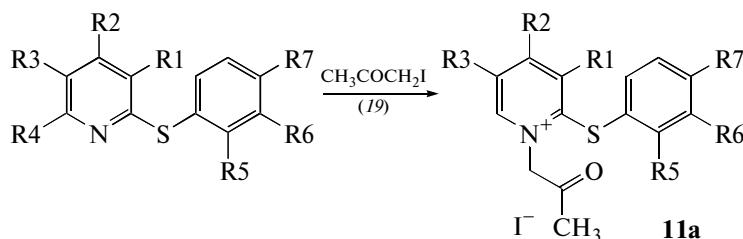


Схема 28.

Образование солей **11a** протекает с выходами, близкими к количественным (табл. 3), даже при отрицательных температурах за 1–5 сут [60, 61, 62]. В качестве среды использовался ДМФА, а для переосаждения солей из столь полярной среды смеси разбавляли этилацетатом. Лишь для стерически затрудненного гомолога ($\text{R4} = \text{Me}$) следов реакции не наблюдалось, даже после полугодичного выдерживания при 0°C или кипячения в спирте с хлорацетоном. Илиды таких солей до сих пор не изучались.

Аналогичные 2-метилтиопиридиновые соли **11b** долгое время оставались неизвестными. Нам удалось получить их двумя способами [63] (схема 29), отвечающими стратегиям (i) и (ii). Первый путь (i), реакция (20), представлял собой N-фенацилирование доступного 2-метилтиопиридина бромкетонами и был аналогичен синтезам солей **1**, **11a**. Во второй стратегии (ii), реакция (21), мы использовали S-метилирование N-фенацил-пиридин-2-тионов (которые нетрудно получить реакцией солей **1** или **3** с Na_2S). Успешно протекает алкилирование таких тионов и смолой Меррифильда [64]; это позволило через атом серы закрепить соли **11b** на полимерную подложку.

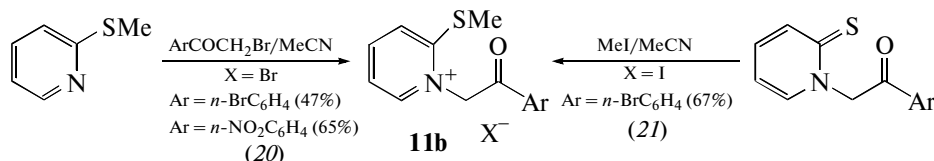


Схема 29.

Таблица 3. Выходы солей **11a** в реакции (19)

Степень замещенности радикала в солях 11a	Дополнительные заместители*, выход (в скобках – время реакции, сут)
2-Фенилтиопиридин (все R=H)	91% (1) [60]
Незамещенный пиридил (R1=R2=R3=R4=H)	R5=Me 86% (2) [60]; R6=Me–** (2) [60]; R7=Me 90% (2) [60]; R7=Cl 69% (2) [60]; R7=t-Bu 80% (10) [61]
Незамещенный фенил (R5=R6=R7=H)	R1=Me 96% (5) [61]; R2=Me 93% (1) [61]; R3=Me 96% (5) [61]; R4=Me 0% (180) [61]
Другие R*** и их комбинации	R2=R5=Me 98% (1) [61]; R2=R6=Me 91% (1) [61]; R5R6=бензо 85% (7) [62] 75% (40) [123]; R5R6=бензо, R3=Me 73% (7) [62]; R6R7=бензо 88% (7) [62]; R6R7=бензо, R3=Me 66% (7) [62]

* Неуказанные R=H.

** Выход не приведен.

*** Бензо = (нафтилтио)пиридины.

Соль **11b** (Ar = *n*-BrC₆H₄) под действием Et₃N образует фенацилид **12a**, который при нагревании замыкает оксазольный цикл и превращается в соль **3** с выходом 63% [63], реакция (22) (схема 30). Это превращение ярко иллюстрирует родство класса **11** с классами **1** и **3**. Интересно, что генерацию аналогичного фенацилида **12b** (Ar = Ph) можно осуществить N-алкилированием 2-метилтиопиридина диазокетоном в присутствии солей родия [65], реакция (23); полученный *in situ* илид был введен в реакцию с диполярофилом.

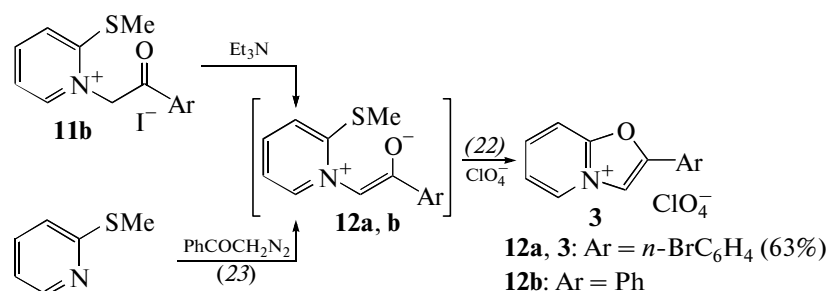


Схема 30.

Соли других гетероциклов, аналогичные по строению солям **11**, представлены в литературе единичными примерами. Стратегию (i) применяли лишь однажды в ряду 2-(алкилтио)имидазолов [66], где удалось в мягких условиях (20°C, MeCN, 12 час) провести N-фенацилирование (24). Стратегия (ii) была применена для S-метилирования (25) N-замещенного бензотиазолил-2-тиона [67] (схема 31).

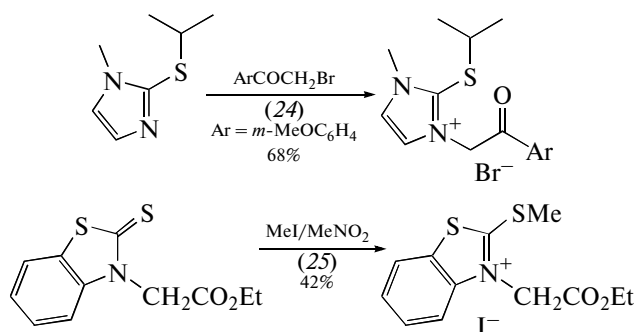


Схема 31.

В последнем из найденных нами литературных примеров [68] сложный путь сборки пиримидинового цикла (схема 32) привел к N-фенацилпроизводным пиримидин-2-тиона, которые легко подвергались S-метилированию (26) с образованием солей **13a**. Полученные соли под действием оснований легко замыкали оксазольный цикл по реакции (27). Превращение (27) вполне аналогично конверсиям солей **1** в соли **3**, причем отличаются сразу два параметра – и тип гетероцикла, и тип α-уходящей группы.

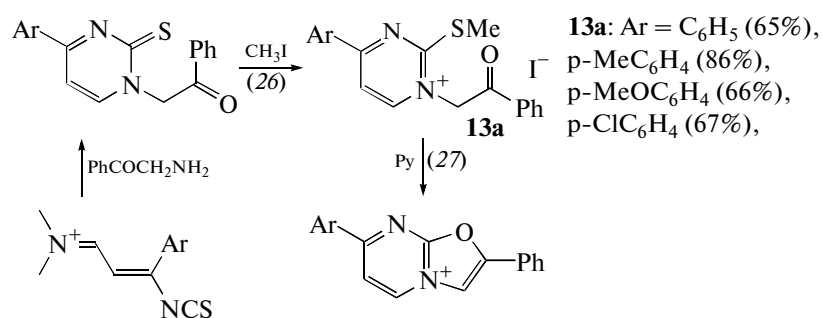


Схема 32.

Других литературных данных о синтезе солей, в структуре которых сочетались бы N-фенацильная и 2-RS-группа, найти не удалось. Скудость сведений о подобных солях представлялась весьма странной, поскольку гетероциклические α-тионы легко доступны и гладко подвергаются S-алкилированию, порождая удобные для N-фенацилирования субстраты. Мы предприняли попытку изучить такие превращения, получив серию α-MeS-замещенных азолов и азинов [69] и применив к ним стратегию (ii). Оказалось, что 2-метилтиопириимидин в реакции (28) с фенацилбромидом образует желаемую соль **13b**, причем намного более коротким путем (схема 33), чем при синтезе его аналога **13a** по схеме 32. После долгого подбора условий мы выяснили, что оптимальным путем является многодневное выдерживание реагентов в теплом сульфолане. Между тем, 2-(метилтио)бензтиазол фенацилировался с образованием сложной смеси продуктов, а его бензоксазольный аналог, а также 4,6-диметил-2-метилтиопиридин, превращались в несколько обескураживающие структуры S-фенацилпроизводных **14**, **15** (схема 34). Строение бензоксазола **14** было подтверждено данными РСА, а пиридина **15** – его встречаемым синтезом из тиона.

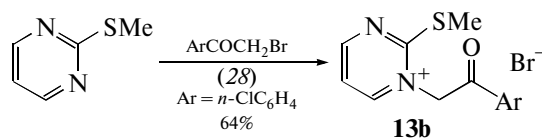


Схема 33.

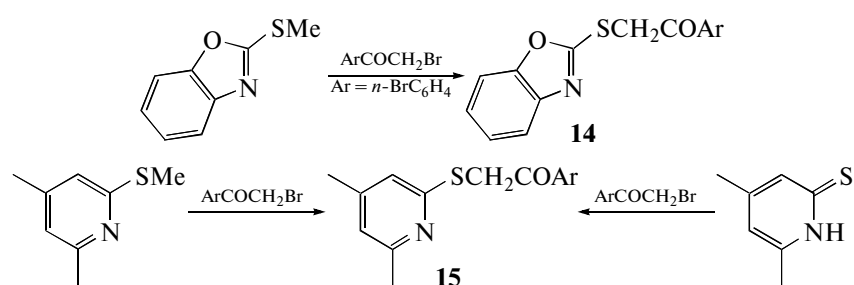


Схема 34.

Маловероятно, чтобы такие продукты получались путем прямого фенацилирования 2-метилтио-группы; она малоактивна из-за сопряжения с гетерокольцом. Возможное разъяснение этого результата мы встретили в работах по изучению алкилирования серосодержащих пиридинов [70] и тиазолов [71], уже имеющих хотя бы одну алкильную группу при гетероатоме (2-RS либо 1-NR-группу в тионе). Оказалось, что образующиеся из всех этих классов соли (с алкильными группами сразу у двух гетероатомов) способны при нагревании терять любую из групп (схема 35), а N-алкил-2-тионы, к тому же, могут перегруппировываться по Чепмену в S-алкил-изомеры, реакция (29). Вероятно, по этим же причинам фенацильный остаток в соединениях **14**, **15** в итоге оказывается у атома серы.

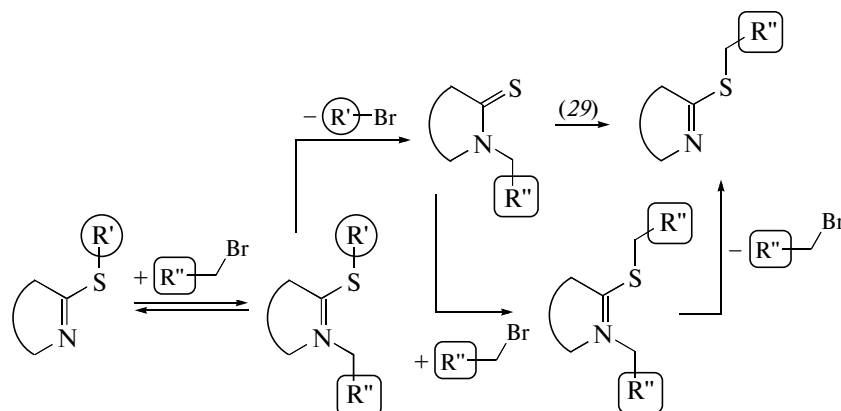


Схема 35.

Возможность поочередного S- и N-алкилирования гетероциклических тионов была эффектно продемонстрирована при использовании в качестве *бис*-алкилирующего агента α, α' -дихлорацетона. В его реакции с пиридин-2-тионом [72] (схема 36) проходило сразу два последовательных алкилирования (межмолекулярное (30a), по атому серы, а затем внутримолекулярное (30b), по азоту) с образованием интересной бициклической соли **11c**. Эта соль легко превращалась в бетаин-илид **12c**, легко реагирующий с дипольофилами. В другой работе [65] для генерации илида **12c** использовалось двойное алкилирование пиридин-2-тиона α -галогендиазоацетоном (31a,b).

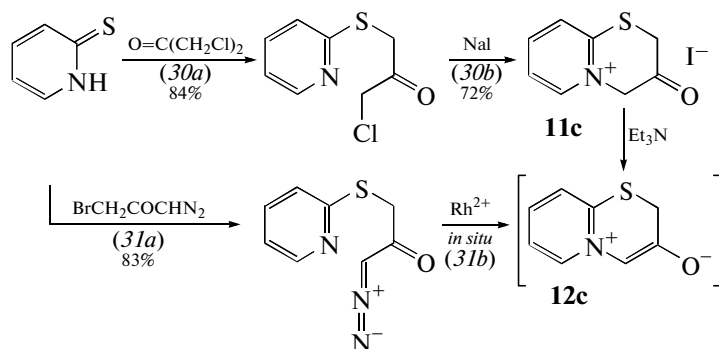


Схема 36.

Сходная методология двойного S,N-алкилирования гетероциклических тионов α -галогендиазокетонами изучалась в ряду хинолина и бенз-1,3-азолов [73, 74, 75] (схема 37). Замыкание тиазинового цикла в соединениях **16–18** протекало практически количественно под действием хлорной кислоты в ацетонитриле, тогда как в воде (а также в среде серной или уксусной кислот) протекал сольволиз диазо-группы без циклизации. Образование илидов из солей **11d–f** в данной серии статей не изучалось. Между тем, другими авторами [65] было независимо установлено, что под действием солей родия диазокетон **18** ($R = R' = H$) циклизуется в илид **19**. Способность илидов из солей **11c–f** замкнуть оксазолиевый цикл остается под вопросом (это потребовало бы перегруппировки), однако структурно они аналогичны галоген-фенацилидам **2** и их тиа-аналогам **12a,b**.

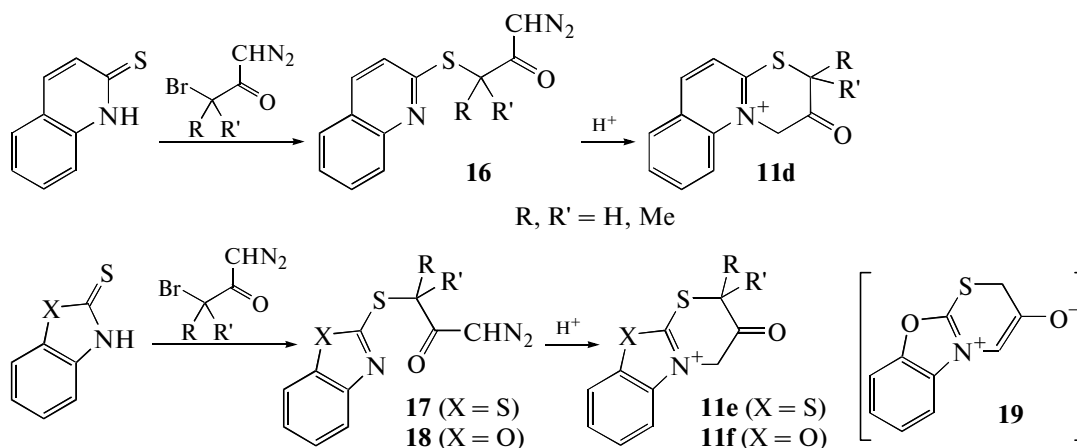


Схема 37.

Отдельного внимания заслуживают ациклические аналоги обсуждаемого класса, катионы **20** структурным мотивом **E** (схема 38), в которых галоген заменен на RS-группу. Немногочисленные примеры таких солей получают реакцией S-алкилирования (32) соответствующих тиоамидов. Таким путем синтезированы производные аминокислот **20a** [76], **20b** [77] и даже аминокеталь **20c** [78]. Отметим, впрочем, что получали подобные соли достаточно случайно, арильный остаток в **20a, b** экзотичен, и химия их бетаин-илидов до сих пор не изучалась.

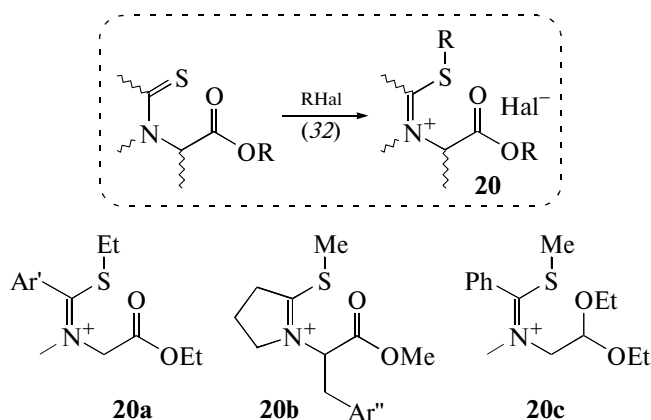
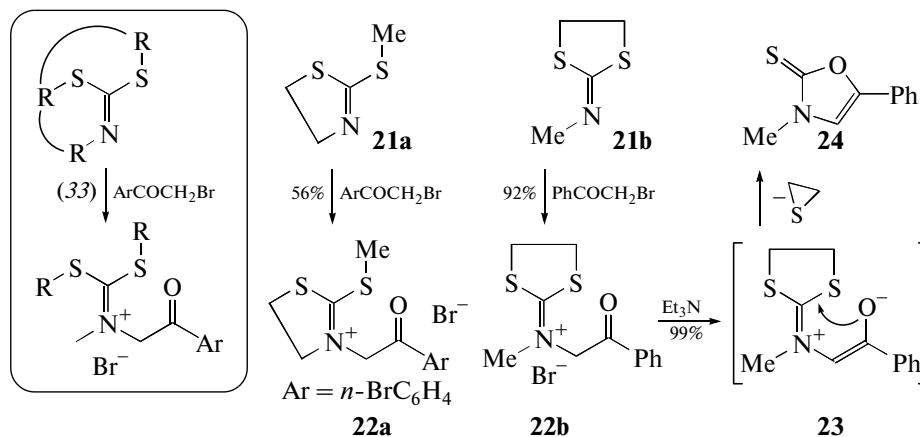


Схема 38.

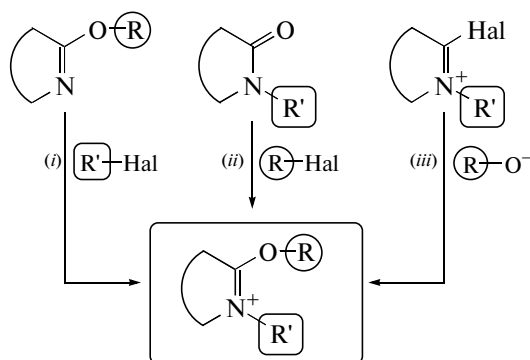
Реакция (32) на схеме 38 вполне согласуется со стратегией S-алкилирования (ii), использованной для превращения гетероциклических тионов в соли **11**. Аналог стратегии (i) для алициклов также известен и представляет собой N-фенацилирование (33) соединений **21a, b** на схеме 39. Образующиеся при этом соли **22** содержат два гетероатома при иминиевом атоме углерода (входящие в циклы), т.е. являются более окисленными, чем соли **20**.

На примере тиазолина **21a** мы успешно доказали возможность образования таким путем соли **22a** [69]. Для дитиолана **21b** японскими исследователями [79, 80] было показано, что образующаяся при аналогичном алкилировании соль **22b** под действием основания количественно образует фенацилид **23**, способный вступать в реакции диполярного циклоприсоединения. Как и во многих других примерах, обсуждавшихся выше, мотив енолят-иминия такого фенацилида был нестабилен, и бетаин **23** легко замыкал оксазольный цикл **24** (как считают авторы, с отщеплением тирирана). Примеры на схемах 38, 39 доказывают сходство (как в путях синтеза, так и в каналах превращений) структур **20**, **22**, являющихся отдаленными аналогами солей **1**, **11** и открыто-цепных реагентов **E**.

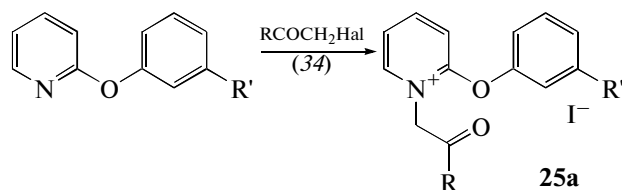


6.2. Аналоги с кислородсодержащей группой в α -положении

Семейство стабильных аналогов солей **1**, в которых место галогена занимает кислородсодержащая группа OR, немногочисленно. Для систематики путей синтеза таких веществ воспользуемся уже обсуждавшейся схемой 27, заменив гетероатом серы на кислород (схема 40).



Как и в случае 2-RS-аналогов, для 2-RO-пиридиновых солей все три стратегии успешно реализованы лишь для тех случаев, когда остатком R' у атома азота является алкил или бензил. Если же R' – фрагмент метилкетона, то перспективность всех трех методов резко сужается. Стратегия (i) – N-фенацилирование 2-RO-замещенных пиридинов – успешно реализована лишь в тех случаях, где группа RO является остатком фенола (схема 41). 2-Феноксипиридины (легко получаемые реакцией галогенпиридинов с фенолятами) гладко реагируют с йодацетоном или фенацилбромидом, образуя пиридиновые соли **25a** [81]; исключением является лишь стерически затрудненный α -метил- α' -(фенокси)пиридин, который йодацетоном не алкилируется. Интересно, что при введении *meta*-алкоксигруппы в фенольный фрагмент выход солей **25a** в реакции (34) ощутимо растет (табл. 4). Нам удалось показать [10, 82, 83], что по ряду свойств соли **25a** напоминают галогенпиридиновые соли **1**: под действием оснований они также образуют окрашенные илиды, а в реакциях с некоторыми нуклеофилами образуются продукты, аналогичные получаемым из солей **1**.



В аналогичной реакции с фенацилбромидом 2-метоксипиридин образует иной тип продуктов (схема 42). Вместо ожидаемых солей N-фенацил-2-метоксипиридиния **25b** образуются N-фенацилпи-

Таблица 4. Выходы солей **25a** в реакции (34)

Заместители		Выход солей 25a
R в бромкетоне	R' в феноксипиридине	
CH ₃	H	73%
Ph	H	39%
CH ₃	OCH ₃	84%
Ph	OCH ₃	100%
CH ₃	OC ₂ H ₅	91%

ридоны **26** [44, 12]; так же реагирует и бромацетон. В этом случае промежуточно образующиеся соли **25b** количественно подвергаются O-деметилрованию за счет атаки по метильной группе довольно слабого нуклеофила – бромид-иона. Этот результат обусловлен легким отщеплением остатка N-алкилпиридона в солях N-алкил-2-алкоксипиридиния, что является, как уже упоминалось во введении, главной особенностью протекания реакций солей Мукаемы со спиртами.

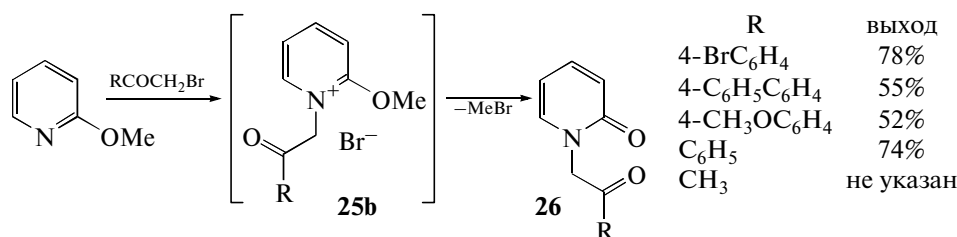


Схема 42.

Хотя стратегия схемы 42 и не позволяет получать соли **25b** (прямые аналоги солей **1**, **11** и **25a**), образование в ходе этой реакции пиридонов **26** оказалось чрезвычайно полезным в синтезе разнообразных солей оксазолопиридиния **3**, поскольку (см. схемы 18, 21) пиридоны **26** можно количественно превращать в соли **3** действием серной кислоты. Хотя получать N-фенацилпиридоны **26** можно и по-другому [12], например, прямым фенацилированием анионов пиридонов-2, такие синтезы осложняются образованием смеси продуктов N- и O-алкилирования. Стратегия на схеме 42, следовательно, служит региоселективным способом получения именно N-фенацилированных пиридонов **26**, т.е. метильная часть метоксильного заместителя в пиридине выступает в качестве защитной группы, препятствующей O-алкилированию.

Таким образом, стратегия N-алкилирования (i) эффективна лишь для синтеза 2-фенокси-замещенных солей **25a**, но не их 2-алкокси-аналогов **25b**. Альтернативой для синтеза солей **25b** могла бы служить стратегия (ii), т.е. O-алкилирование N-замещенных пиридонов **26**, требующая, вероятно, мощных алкилирующих агентов с нуклеофугным остатком (типа трифлата, тетрафторбората и т.д.). Для пиридонов **26** таких попыток пока не предпринималось, хотя близкий аналог такого превращения, реакция (35), в литературе описан [84]. Таким путем была получена соль **27** (схема 43) с α-алкокси-группой и желаемым структурным мотивом **E**, причем, как показали авторы, этокси-группа в таких солях является уходящей и легко вытесняется, например, под действием СН-кислот.

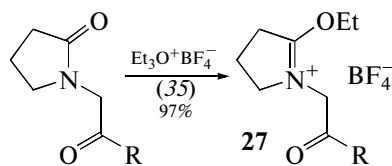


Схема 43.

Выше было показано (схемы 36, 37), что в ряду пиридин-2-тиона и его аналогов эффективным для синтеза солей и их илидов оказался принцип двойного алкилирования обоих гетероатомов. Оказалось [65], что эту методологию можно успешно применить и к пиридону, алкилируя его α -галогендиазоацетоном (схема 44). В этом случае, в отличие от реакции (30a), первой стадией является N-алкилирование; на следующем шаге *in situ* образуется бетаин-илид **28**, реагирующий с диполярфилом как ожидаемый 1,3-диполь.

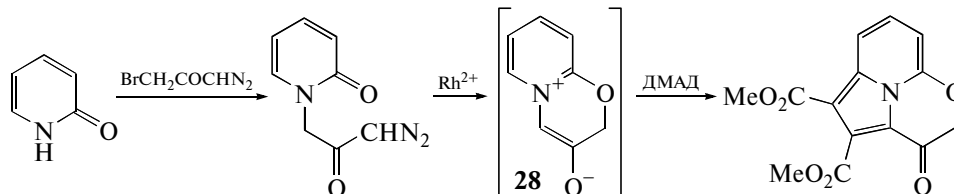


Схема 44.

Последним из перспективных способов получения “неуловимых” 2-алкокси-замещенных солей **25b** могла бы являться стратегия (iii) схемы 40, т.е. нуклеофильное замещение галогена в самих солях **1** под действием эквивалента алкоглята. Проведение такого эксперимента для соли **1a** с метилатом натрия [85, 36] привело, однако, к необычному результату – количественному образованию смеси фенацилпиридона **26a** и кеталя **29** (в соотношении 3 : 2) (схема 45). Наименее тривиальным в этом превращении было образование кетальной функции соединения **29** в нуклеофильной среде. Образование кеталя **29** можно объяснить, лишь допустив промежуточное появление винилового эфира **30**, присоединяющего молекулу метанола. Соединение **30** могло образоваться разными путями, представленными на схеме. В контрольном эксперименте оксазолиевая соль **3** с метилатом натрия образовывала тот же кеталь **29**, вероятно, подвергаясь разрыву одной из связей CO. Таким образом, цепочка превращений **1**–**2**–**3** могла бы объяснять наблюдаемый результат. Нельзя исключить, однако, и образования интермедиата **25b**; этот мощный метилирующий агент вполне мог бы послужить первопричиной O-метилирования N-фенацилидного остатка, приводя иным путем к тому же интермедиату **30**.

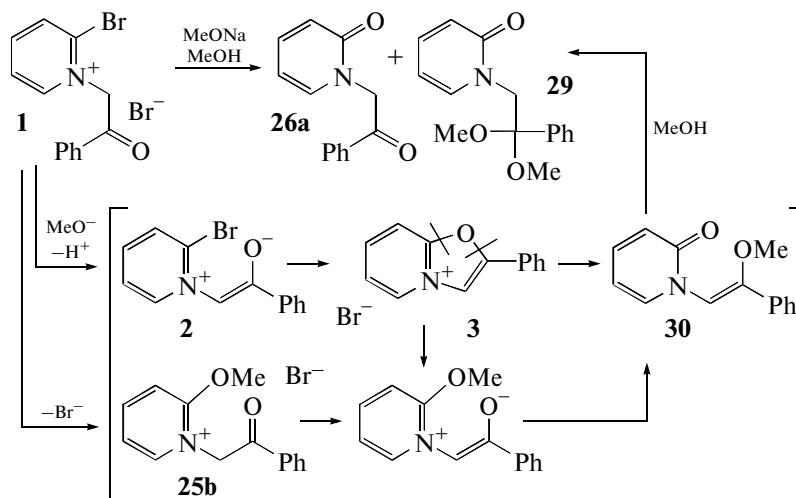


Схема 45.

Ациклические аналоги обсуждаемых структур (с мотивом **Е** и группой RO вместо галогена) неизвестны, а в ряду ненасыщенных циклов представлены единственным примером [86] оксазолиновой соли **31**, получаемой по стратегии N-фенацилирования (i) и способной к образованию бетаин-илида (схема 46).

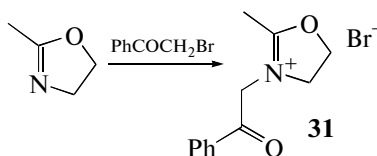


Схема 46.

6.3. Аналоги с азотсодержащей группой в α -положении

На первый взгляд, несколько затруднительно представить себе аналоги солей **1**, имеющие вместо галогена гетероатом азота в качестве уходящей группы. Обычно наилучшими азотсодержащими уходящими группами служат заряженные фрагменты – триалкиламмониевая группа или катион пиридиния (и их аналоги), присоединенные к центру замещения четвертичным гетероатомом азота. Наиболее полными аналогами солей **1**, следовательно, должны служить дикатионы. В литературе описаны необычные примеры дикатионов пиридиния **32** (получаемые из солей Мукаемы и пиридинов [87]), в которых может происходить нуклеофильное замещение азотсодержащего остатка (схема 47).

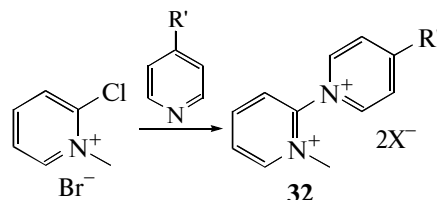


Схема 47.

Соответствующие аналоги солей **1** с остатком пиридиния вместо галогена могли бы получаться аналогичным путем из солей **1**. Как показал Крэнке [21], подобные дикатионы **33**, по-видимому, действительно образуются при действии незамещенного пиридина (или γ -пиколина) на соли **1** (схема 48). В основной среде, однако, дикатионы **33** депротонируются в фенацилиды **34**, которые легко замыкают имидазолиновое кольцо и образуют трициклы **35**, способные к дальнейшей ароматизации [21] и интересным трансформациям обоих пиридиновых циклов [10, 88]. Попытка заменить в этой реакции пиридин на другой третичный амин (триэтиламин, α -пиколин или хинолин) приводила, как уже упоминалось в Разделе 3.2, лишь к енолизации солей **1** в фенацилиды **2** и образованию оксазолопиридиновых солей **3**. В случае 2-хлор- [21] и 2-бромпроизводных [40] N-фенацилтиазолия **5a,b** в реакции с пиридином наблюдались аналогичные циклизации с участием дикатионов.

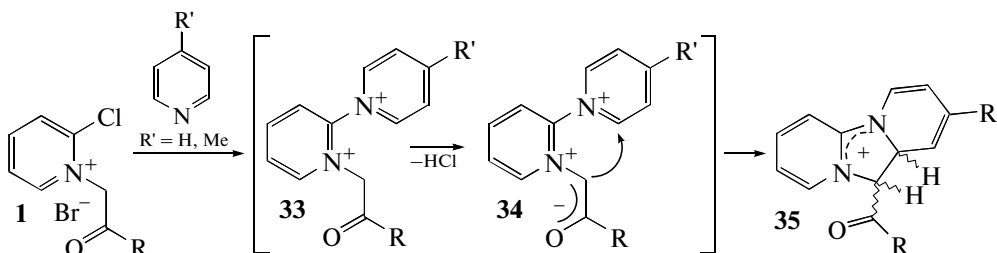


Схема 48.

Родственными солям **1** могли бы являться N-фенацилпиридиновые соли с α -NR₂-группой. В литературе описан пока лишь единственный пример подобной соли **36**, гладко получаемой фенацилированием 2-(N-метиланилино)пиридина по эндоциклическому атому азота [89] (схема 49); свойства этого соединения, однако, не изучались. Возможность получения других аналогов соединения **36** алкилированием 2-NR₂-пиридинов остается под вопросом, поскольку реакция может осложняться атакой кватернизирующего агента по экзоциклической аминогруппе. Так, при алкилировании 2-диметиламинопиридина йодистым метилом получена четвертичная соль **37** [90]. Между тем, в случае изомерного 4-диметиламинопиридина (ДМАП, широко используемого в качестве основания) фенацилирование региоселективно протекает по пиридиновому атому азота с образованием соли **38** [91].

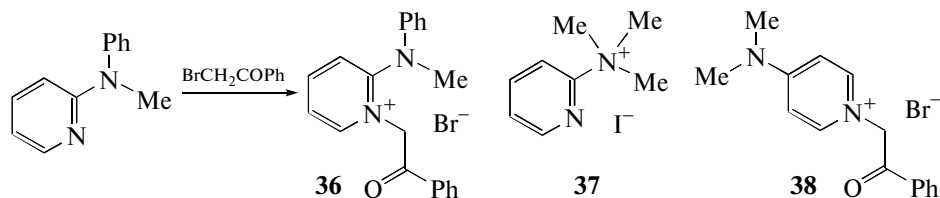


Схема 49.

Возможно, аналоги соли **36** следовало бы получать альтернативной стратегией, например, замещением α -галогена в солях **1** на диалкиламиногруппу. Подобные примеры встречаются в химии солей Мукаемы [2], легко реагирующих со вторичными аминами по реакции (36). Нами найдено, однако, что при попытке получить аналоги соли **36** таким способом – реакцией фенацильных солей **1** со вто-

ричными аминами – протекает крайне необычная рециклизация (37) пиридиниевых солей в оксазолы **39** [92] (схема 50). Эта реакция гладко протекала для широкой серии вторичных аминов в среде MeCN [92] и даже в воде – при использовании водного раствора диметиламина [93]. Другие аналоги солей **1**, содержащие 2-RS- [63, 64] и 2-PhO- [82, 83] группы, подвергаются аналогичной перегруппировке в оксазолы. Эту реакцию мы связываем с последовательностью превращений **1**–**2**–**3** и обсудим в другой части обзора. Нельзя исключить, однако, что в сложной цепи трансформаций (37) одна из стадий может включать прямое вытеснение галогена по типу (36). Так, в одном из экспериментов – при проведении реакции солей **1** с N-*boc*-пиперазином [94] – было выделено вещество, спектры ЯМР которого отвечали 2-(диалкиламино)пиридиниевой соли **40**.

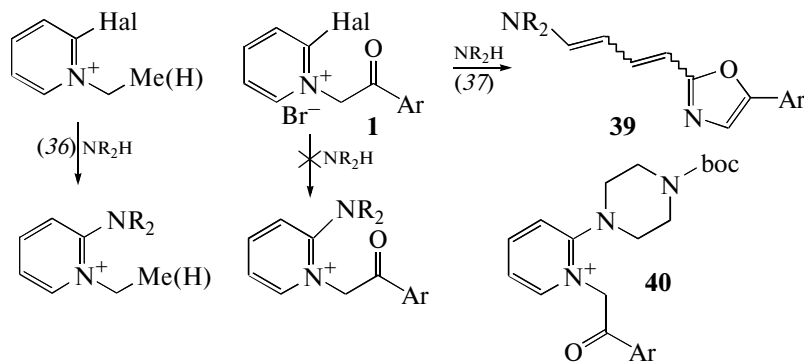


Схема 50.

Интересным подклассом солей N-фенацилпиридиния с модифицированной α-аминогруппой могут служить соединения **41a** [95], **41b** [96] и их аналоги с иным типом гетерокольца **41c, d** [95] на схеме 51, получаемые фенацилированием соответствующих гетероциклов по эндоциклическому атому ароматического цикла. Под действием оснований соли **41** претерпевают интересные гетероциклизации, ключевой стадией которых является генерация ильида и его внутримолекулярная атака по электрофильному центру α-заместителя.

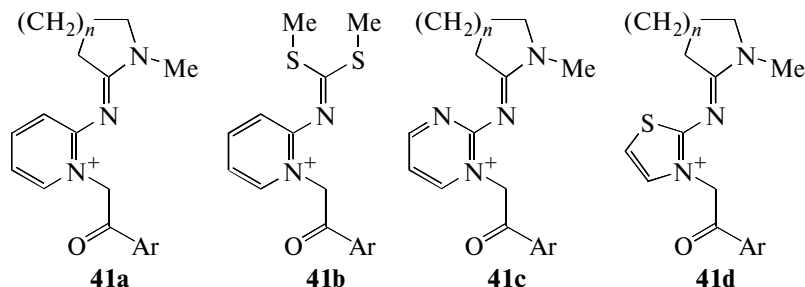


Схема 51.

Ациклические аналоги солей **36**, **40** (со структурным мотивом **E** и группой NR₂ вместо галогена) представлены единичным примером [97] гуанидиниевых солей **42** – производных эфиров аминокислот (схема 52). Такие соли были получены совсем недавно реакцией кватернизации (38) с целью поиска нового типа хиральных ионных жидкостей.

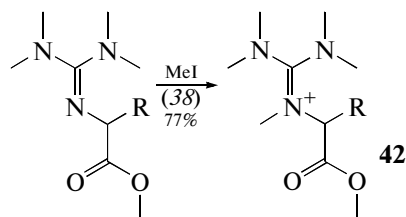


Схема 52.

7. ГЕНЕРАЦИЯ БЕТАИН-ИЛИДОВ ИЗ СОЛЕЙ ОКСАЗОЛИЯ

Как мы убедились, типичной особенностью галогенпиридиниевых солей **1** является превращение их фенацилидов **2** в соли **3** с замыканием нового оксазолиевого цикла. Гетероаналоги солей **1** (с иным гетерокольцом и/или гетероатомом вместо галогена) и даже их ациклические аналоги (типа **Е** с разным типом уходящих групп) столь же легко образуют илиды, способные к совершенно аналогичному замыканию в соли оксазолия. Движущая сила таких циклизаций илидов вполне очевидна и связана с ароматичностью образующихся оксазолов. Менее тривиальна возможность обратного превращения – раскрытия солей оксазолия в илиды под действием ряда нуклеофилов.

Расщепление цикла в солях оксазолия под действием гидридов было замечено давно, однако лишь в 1980-х гг. удалось доказать промежуточное образование азометин-илидов в таких реакциях. В качестве наилучшего источника гидрид-иона (вызывающего раскрытие цикла, но не реагирующего ни с илидом, ни с внешними диполярфилами) было предложено использовать комбинацию $\text{PhSiH}_3\text{--CsF}$ [98, 99]. В этом случае (схема 53), через стадию образования нестабильных оксазолинов **43** происходило гладкое превращение солей оксазолия в азометин-илиды **44a**, фиксируемых за счет образования циклоаддуктов с диполярфилами. При использовании иных нуклеофилов (в виде кремний-содержащих реагентов либо в виде привычных анионов) удалось получить илиды **44b,c** с уходящими (CN либо EtS) группами [100, 101]. В этих случаях структуры образующихся илидов в точности соответствуют структурному мотиву **Е**; реакции циклоприсоединения с их участием приводили к более окисленным продуктам, чем в случае илида **44a**. При замене группы R4 в солях оксазолия на протяженную цепь с ацетиленовым остатком циклоприсоединение к генерируемым илидам протекало внутримолекулярно, что позволило провести ряд эффективных синтезов полициклических природных веществ [102, 103, 104].

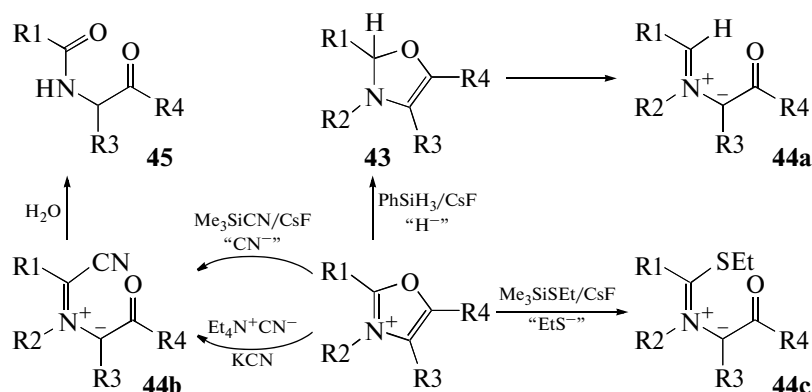


Схема 53.

Попытка другой группы авторов проследить судьбу циан-замещенного илида **44b** ($\text{R1} = \text{Ph}$, $\text{R2} = \text{Et}$, $\text{R3} = \text{H}$, $\text{R4} = \text{OEt}$) путем хроматографии реакционной смеси привела к выделению продукта **45** [101]. Как видно, циано-группа илида подверглась ожидаемому замещению при гидролизе, однако этот процесс сопровождался крайне необычным дезалкилированием заместителя R2 (этильной группы). Как полагают авторы, этильный остаток мог промежуточно мигрировать к кислородному гетероатому илида, а затем исчезать при последующем гидролизе.

Закономерности генерации аналогичных илидов и ряд их превращений удалось изучить [101, 105] на структуре бициклического оксазола **47a**, медленно образующегося (с полупериодом в 20 мин) из моноцикла **46a** при действии NaI (схема 54). Оказалось, что сама возможность образования илида определяется природой нуклеофилов X, Y (вероятно, их жесткостью или мягкостью); в некоторых случаях вместо илидов **48a** образовывался другой тип ковалентных продуктов **46b**. Аналогичные бициклы **47b** успешно образовывали фенацилиды **48b** [103]. Доказательство генерации илидов **48a** ($\text{Y} = \text{CN}$, NR_2) и **48b** было основано на образовании циклоаддуктов с ДМАД. Интересно, что дальнейшая химическая судьба илидов **48a** зависела от природы группы Y (схема 55). Как видно, возможные каналы превращения бетаин-илидов могут включать возможность протонирования с образованием четвертичной соли

($Y = NR_2$) или трансформации в ковалентные енамины за счет депротонирования ($Y = CH_2NO_2$) либо таутомерии ($Y = CN$), а также дезалкилирования в пиперидон ($Y = OEt$).

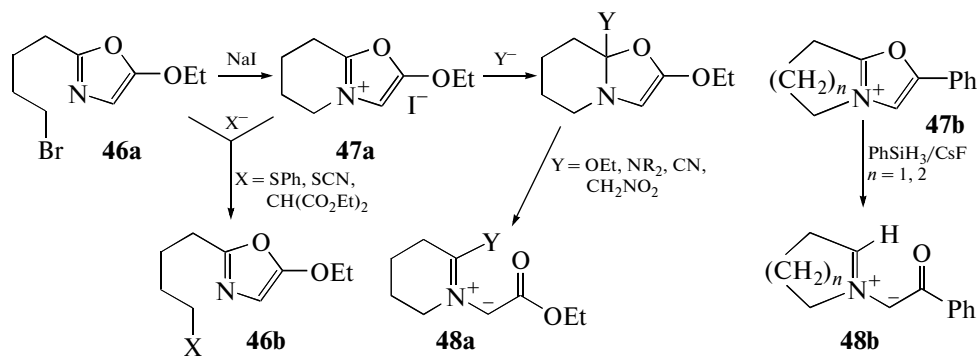


Схема 54.

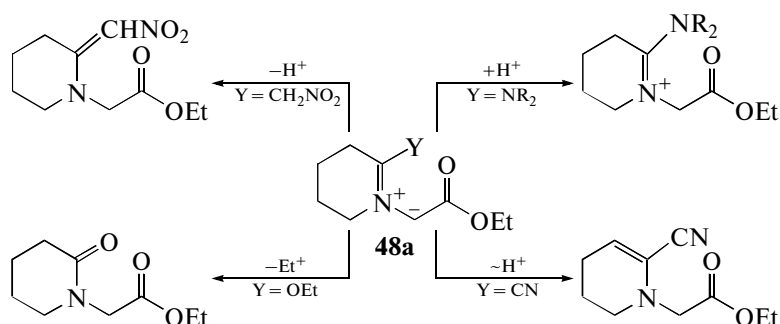


Схема 55.

Возможность образования аналогичным путем фенацилидов пиридиния при раскрытии оксазолиевых солей **3** была впервые обнаружена научной группой автора в конце 90-х гг. [12, 106, 107]. При действии нуклеофилов на соли **3b** (схема 56, Nu – вторичные амины или щелочные алкоголяты) бледная окраска исходных веществ меняется на ярко малиновую, вероятно, за счет образования пиридиниевых фенацилидов **49a**. Образующиеся бетаин-илиды не имеют иных каналов трансформации, кроме таутомерии в енамины **49b** (за счет высокой СН-кислотности α -метильных групп в солях пиридиния).

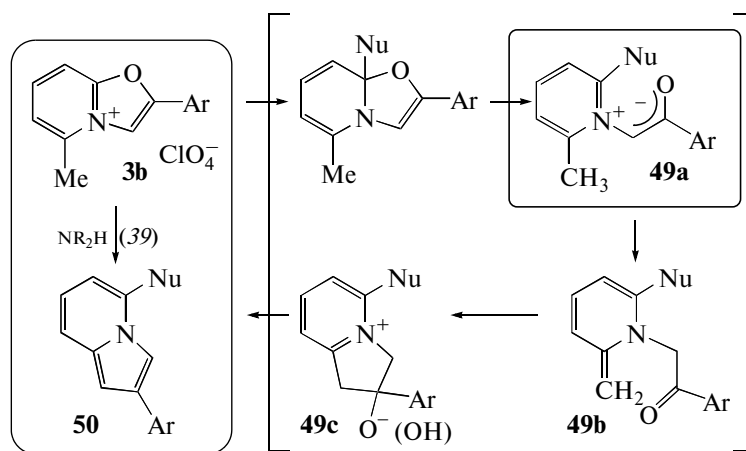


Схема 56.

Енамины **49b**, в свою очередь, считаются классическими интермедиатами синтеза индолизинов по Чичибабину и быстро циклизуются в пирролиновые гидраты **49c**, ароматизирующиеся в 5-замещенные индолизины **50**. Проведение экспериментов в ампуле ЯМР [32] не позволило зафиксировать образования фенацилидов **49a**; экспериментально регистрируется лишь быстрое образование (и медленное исчезновение) гидратов **49c**. Использование внешних диполярфилов в качестве ловушек для фенацилидов затруднено высокой активностью используемых нуклеофилов. Тем не менее, в двух случаях удалось косвенно подтвердить образование фенацилидов, максимально затруднив возможность замыкания пиррольного цикла (схема 57). В первом примере [108, 109] исходный субстрат **3c** был построен так, чтобы создать максимальные стерические затруднения в конечном индолизине **52a**. Во втором примере изохинолиниевой соли **3d** [110] препятствием для циклизации служил хиноидный характер образующегося трицикла **52b**, неблагоприятный термодинамически. В обоих случаях наблюдалось ожидаемое появление яркой окраски илидов, однако вместо индолизинов **52** были хроматографически выделены лишь продукты гидролитического расщепления илидов **51** (содержащие фрагмент N-фенацилпиридона).

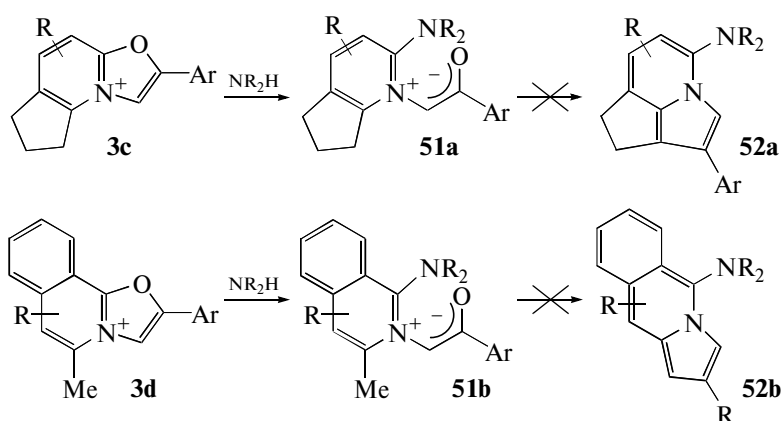


Схема 57.

Препаративные аспекты этой принципиально новой стратегии синтеза индолизинов (и иных конденсированных пирролов из солей оксазолия) подробно рассмотрены в обзоре [12]. Поскольку предметную область данной публикации составляют фенацилиды **2**, ограничимся кратким перечнем структурных типов илидов, которые можно (или невозможно) получить из солей **3** и их аналогов по реакции (39). К настоящему моменту экспериментально подтверждена возможность генерации илидных структур в ряду пиридиния (**53**), изохинолиния (**51b**) и пиримидиния (**54**) (схемы 57, 58).

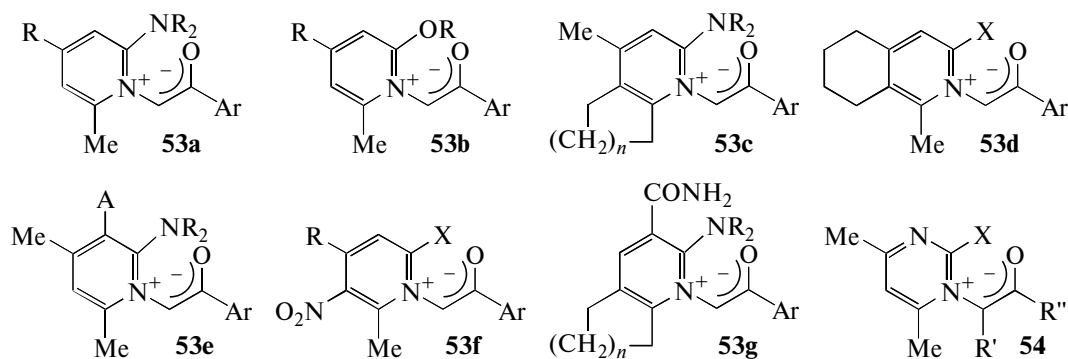


Схема 58.

Необходимым условием генерации всех таких илидов является наличие в исходном конденсированном оксазоло-азине метильной группы в азиновом цикле (как в структурном прототипе **3b**, схема 56). В итоге все илиды на схеме 58 имеют однотипный α -метильный радикал (либо α -метиленовое звено, как в случаях **53c,g**) в азиновом цикле. Понятно, что получить такие илиды из солей N-фенацил- α -метилпири(ми)диния попросту невозможно, поскольку соответствующих солей вообще не существует (см. схемы 16, 18).

Если метильная (метиленовая) группа в исходной конденсированной соли оксазолия отсутствует (схема 59), то генерации илида не происходит, и вместо раскрытия оксазолиевого цикла расщеплению подвергается шестичленный цикл [122, 107]. (Аналогично ведут себя соли оксазолопиримидиния **55** [45, 111].) Как показали квантовохимические расчеты [107, 112], система оксазолопиридиния **3a** амбидентна, и атака нуклеофила, ведущая к раскрытию пиридинового или оксазолиевого цикла, почти равновероятна. Введение в бицикл CH_3 -группы резко снижает вероятность раскрытия пиридинового цикла (вероятно, из-за стерического фактора), и раскрытие оксазолиевого цикла в фенацилид в солях **3b** становится предпочтительным.

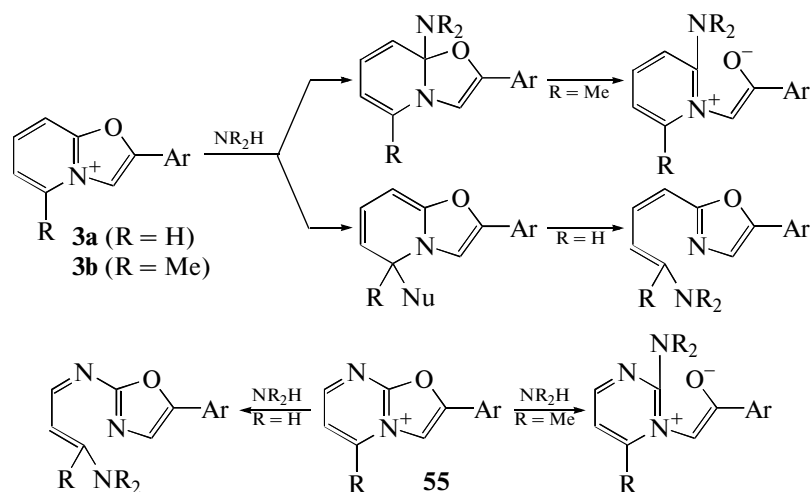


Схема 59.

Вариативность функций в пиридиновом фрагменте илидов **53** на схеме 58 (наличие акцепторных заместителей $A = \text{CN}, \text{CONH}_2, \text{CO}_2\text{Et}$, алкильных групп R и/или алициклов с числом добавочных метиленовых звеньев n от 1 до 4) определяется лишь доступностью замещенных пиридонов, из которых получают конденсированные оксазолы [12]. Остатком у атома азота в илидах **53, 54** служит фенацильная группа; для случая **54** изучена также комбинация $R' = R'' = \text{Me}$.

Рециклизация (39) успешно протекает лишь при использовании вторичных аминов или алкоголятов [12, 113, 114, 115], поэтому типичные илиды на схеме 58, подобно структурам **53a,b**, имеют остаток $X = \text{OR}, \text{NR}_2$. В разделах 6.2 и 6.3 мы показали, что N-фенацилпиридиниевые соли именно с этими радикалами (OR либо NR_2) в α -положении остаются наименее изученными аналогами солей **1**, вследствие чего и фенацилиды на их основе недоступны. Как видно, стратегия раскрытия конденсированных оксазолов частично решает эту проблему. Вместе с тем, генерация илидов реакцией (39) имеет ряд ограничений; так, с фенолятами или тиофенолятами генерации илидов не происходит [10], тогда как получить соответствующие фенацильные соли (а затем и илиды) из 2-(тио)феноксипиридинов не составляет труда (см. табл. 3, 4). Иными словами, синтезы пиридиниевых фенацилидов традиционным путем (из солей **1** и их гетероаналогов) и из оксазолиевых солей **3** нередко комплементарны.

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтез солей 1 и их аналогов. Как показывает проведенный анализ литературы, 2-галогензамещенные соли N-фенацилпиридиния **1** – доступный класс реагентов, легко получаемых кватернизацией соответствующих 2-бром(хлор)пиридинов. Между тем, в области синтеза их аналогов с иным гетероциклическим остатком и/или иным типом гетероатома в α -положении существует большое число пробелов. Лишь в единичных случаях это связано с тем, что прямое фенацилирование α -замещенных гетероциклов невозможно, затруднено или осложнено доминированием побочных процессов (как в случае α -MeO- и некоторых α -MeS-производных). Пока сами попытки синтеза подобных аналогов весьма редки. Столь же немногочисленны примеры ациклических реагентов типа **E**, аналогичных по структурному мотиву солям **1**.

Несмотря на неполноту всей картины, можно уверенно выделить три общих стратегии синтеза гетероаналогов солей **1**, представленные на схеме 60. Обсуждавшиеся выше частные стратегии синтеза кислород- и серосодержащих аналогов солей **1** (схемы 27, 40) естественным образом включаются в эту схему; она также весьма удобна для классификации путей синтеза ациклических солей со структурным типом **E** и даже для систематики известных способов получения солей Мукаями и их гетероаналогов.

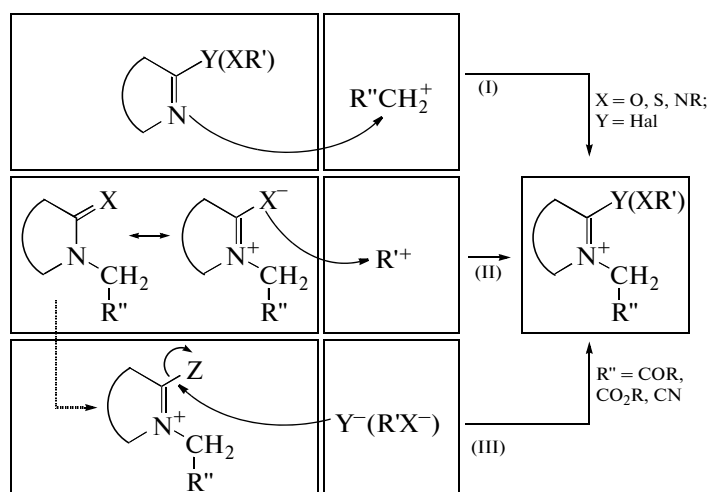


Схема 60.

Стратегия (I) – фенацилирование по эндоциклическому атому азота, наиболее распространена и охватывает схемы 12–14, 17, 19, 20, 28, 33, 37, 39, 41, 46, 49, 51, а также отдельные реакции (20), (23), (24), (28), (30b). Следующая по значимости стратегия (II) отвечает алкилированию по экзоциклической группе X (для ясности показана резонансная форма, в которой группа X несет отрицательный заряд). Этот путь пока представлен лишь несколькими примерами (реакции (21), (25), (26), (32), (35)). Интересно, что из всего множества аналогов солей **1** лишь один подкласс (XR' – меркапто-группа) можно гибко получать любой из стратегий (I) или (II), т.е. путем N- или S-алкилирования (и даже их комбинацией) из дешевых и доступных субстратов, включая нециклические структуры. Следовательно, наиболее перспективно изучение путей синтеза именно этого подкласса.

Последняя стратегия (III) – нуклеофильная модификация α -заместителя Z – слабо изучена в ряду гетероциклических аналогов солей **1** (ср. схемы 13, 14, 45, 48, 50). Тем не менее, именно по такому механизму происходит конверсия амидов в хлориминиевые соли на схемах 22, 24, 25. Очевидно, что для активации амида требуется электрофил, что символизируется пунктирной стрелкой на схеме 60. Дополнением схемы 60 могла бы служить перспективная, но практически неизученная стратегия алкилирования енаминов **8** (схема 23); по-видимому, именно к подобному типу следует отнести превращение (38).

Синтез фенацилидов 2 и их аналогов. Фенацилпиридиниевые соли **1** с уходящей группой в α -положении (как и соли Крэнке **B**) легко образуют илиды **2** под действием сильных (и малонуклеофильных) оснований. Новым качеством (и главной особенностью) илидов **2** является их склонность к внутримоле-

кулярному замыканию оксазольного цикла **3**. В данном обзоре впервые показан весьма общий характер этой реакции; в нее вступают фенацилиды пиридиния, тиазолия, изохинолиния, пиримидиния, имеющие разные типы уходящих групп в α -положении (галоген, остаток меркаптана или фенола). Аналогичной циклизации подвергаются и их ациклические аналоги. Таким образом, циклизацию иминиевых фенацилидов со структурным мотивом **E** в оксазолы следует считать достаточно общей стратегией синтеза соединений оксазольного ряда.

Необходимо учитывать, что циклизация фенацилидов **2** в соли **3** может резко осложнять саму возможность получения солей **1** или их аналогов (см. раздел 3.3). Между тем, из-за синтетической эквивалентности солей **1** и **3** (см. схемы 5–10) возникает редкая ситуация, когда “побочные” продукты **3** оказываются не только равнозначимы целевым соединениям **1**, но и зачастую препаративно намного более доступны другими методами. Иными словами, если вдруг получить соль **1** не удастся, следует искать путь синтеза ее эквивалента **3**; такие способы обычно более просты.

При анализе литературы отчетливо выявились еще два вполне общих способа генерации фенацилидов **2**. Во-первых, это реакция азометиннов с (ди)галогенкарбенами (схема 26) либо с прямыми предшественниками карбенов – диазокетонами (схемы 30, 36, 37, 44). Во-вторых, это необычное образование фенацилидов типа **2** при раскрытии катионов оксазолия, как моноциклических, так и конденсированных (в частности, солей **3b**); при этом дополнительный цикл (насыщенный или ароматический) аннелирован по связи CN оксазола. Перечень субстратов и нуклеофилов для генерации таких фенацилидов пока невелик (см. схемы 53–58), однако новизна как самих интермедиатов, так и продуктов их дальнейших превращений (недоступных иными путями) заслуживает углубленных исследований в этой области.

Проведенный обзор позволяет легко выбрать надежный путь синтеза требуемой соли **1** или ее аналога и позволяет сориентироваться при поиске новых стратегий их получения. С препаративной точки зрения соли **1** и их аналоги (как и фенацилиды на их основе) – крайне интересные мультифункциональные синтоны, поэтому вторая часть данного обзора будет посвящена использованию этих реагентов в органическом синтезе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mukaiyama T.* // *Angew. Chem., Int. Ed.* 1979. V. 18. № 10. P. 707.
2. *Mukaiyama T.*, *Challenges in synthetic organic chemistry* (Oxford: Oxford University Press, 2002), 226 p.
3. *Лутвинов В.П., Шестопалов А.М.* // *Журн. орг. химии.* 1997. Т. 33. С. 975.
4. *Zugravescu I., Petrovanu M., N-Ylid Chemistry* (New York: Mc Graw-Hill, 1976).
5. *Kröhnke F.* // *Angew. Chem., Int. Ed.* 1963. V. 2. P. 225.
6. *Heinze J., Baumgärtel H., Zimmermann H.* // *Chem. Ber.* 1968. Bd. 101. S. 3504.
7. *Anderson R.J., Batsanov A.S., Belskaia N., Groundwater P.W., Meth-Cohn O., Zaytsev A.* // *Tetrahedron Lett.* 2004. V. 45. P. 943.
8. *Greco C.V., Gray R.P.* // *J. Org. Chem.* 1967. V. 32. P. 4101.
9. *Kröhnke F., Heffe W.* // *Ber. Deutsch. Chem. Ges. (A and B Series).* 1937. Bd. 70. № 4. S. 864.
10. *Бабаев Е.В., Дис. ... докт. хим. наук (М.: МГУ, 2007).*
11. *Tsuge O., Kanemasa S., Takenaka S.* // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1985. V. 58. P. 3137.
12. *Бабаев Е.В., Алифанов В.Л., Ефимов А.В.* // *Изв. АН. Сер. Хим.* 2008. Т. 4. С. 837.
13. *Bahner C.T., Easley W.K., Pickens M.D., Lyons H.D., Norton L.L., Walden B.G., Biggerstaff G.E.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1951. V. 73. P. 3499.
14. *Bahner C.T., Easley W.K., Biggerstaff G.E., Brown E., Close M., Isenberg M.M., Lyons H.D., Norton L., Emogene S., Stump B., Walden Blanc B.G., Watkins M.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1953. V. 75. № 6. P. 1472.
15. *Bahner C.T., Kinder H.* // *J. Org. Chem.* 1962. V. 27. P. 1464.
16. *Blank B., Ditullio N.W., Krog A.J., Saunders H.L.* // *J. Med. Chem.* 1978. V. 21. № 5. P. 489.
17. *Бабаев Е.В., Смирнов Г.А., Рыбаков В.Б.* // *Химия гетероцикл. соединений.* 2005. № 8. С. 1250.
18. *Bradsher C.K., Brandau R.D., Boliek J.E., Hough T.L.* // *J. Org. Chem.* 1969. V. 34. № 7. P. 2129.
19. *Терентьев П.Б., Виноградова С.М., Кост А.Н.* // *Химия гетероцикл. соединений.* 1980. № 5. С. 651.
20. *Rybakov V.B., Bush A.A., Troyanov S.I., Babaev E.V., Kemnitz E.* // *Acta Cryst., E.* 2006. E62. P. 1673.
21. *Pauls H., Kröhnke F.* // *Chem. Ber.* 1976. Bd. 109. № 11. S. 3646.
22. *Хорошилов Г.Е., Демчак И.В.* // *Вісн. Харьк. нац. унів. Хімія.* 2007. Т. 15. № 38. С. 210.
23. *Vega J.A., Vaquero J.J., Alvarez-Builla J., Ezquerro J., Hamdouchi C.* // *Tetrahedron.* 1999. V. 55. № 8. P. 2317.

24. *Хорошилов Г.Е.* // Химия гетероцикл. соединений. 2001. №9. С. 1245.
25. *Хорошилов Г.Е., Демчак И.В., Броварец В.С., Русанов Э.Б.* // Ж. Орг. Фарм. Хим. 2009. Т. 7. Вып. 1. № 25. С. 48.
26. *Bradlow H.L., Vanderwerf C.A.* // J. Org. Chem. 1951. V. 16. № 7. P. 1143.
27. *Бабаев Е.В., Пасичниченко К.Ю., Рыбаков В.Б., Жуков С.Г.* // Химия гетероцикл. соединений. 2000. № 10. С. 1378.
28. *Рыбаков В.Б., Бабаев Е.В., Пасичниченко К.Ю.* Кристаллография. 2002. Т. 47. № 4. С. 622.
29. *Moskowitz H., Miosque M.* // J. Heterocycl. Chem. 1984. V. 21. P. 1765.
30. *Fozard A., Bradsher C.K.* // J. Org. Chem. 1967. V. 32. P. 2966.
31. *Бабаев Е.В., Ефимов А.В., Майборода Д.А.* // Химия гетероцикл. соединений. 1995. № 8. С. 1104.
32. *Ефимов А.В.* Дис. ... канд. хим. наук. М.: МГУ, 2005.
33. *Boyd G.V., Singer N.* // J. Chem. Soc. B. 1966. P. 1017.
34. *Waisser K., Rubacek F., Karlicek R., Sova J., Celadnik M., Palat K.* // Pharmazie (Berlin). 1979. Bd. 34. № 3. S. 197.
35. *Tschitschibabin A.E.* Patent DE464481. 1928.
36. *Цусевич А.А.* Дипломн. работа (М.: МГУ, 1998).
37. *Hamdouchi C., Ezquerria J., Vega J.A., Vaquero J.J., Alvarez-Builla J., Heinz B. A.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999. V. 9. № 10. P. 1391.
38. *Phillips W.G., Ratts K.W.* // J. Org. Chem. 1970. V. 36. № 9. P. 3144.
39. *Duchardt K.H., Kröhnke F.* // Liebigs Ann. Chem. 1977. S. 1692.
40. *Погожев Д.В.* Дипломн. работа (М.: МГУ, 2004).
41. *Bradsher C.K., Frazer M.D., Burnham W.S.* // J. Heterocycl. Chem. 1972. V. 9. № 2. P. 177.
42. *Fujita R., Watanabe N., Tomisawa H.* // Heterocycles. 2001. V. 55. № 3. P. 435.
43. *Bacu E., Belei D., Couture A., Grandclaude P.* // Rev. Roum. Chim. 2007. V. 52. № 3. P. 253.
44. *Bradsher C.K., Zinn M.F.* // J. Heterocycl. Chem. 1967. V. 4. № 1. P. 66.
45. *Alifanov V.L., Babaev E.V.* // Synthesis. 2007. V. 2. P. 263.
46. *Saba A.* // J. Chem. Res. Miniprint. 1990. V. 9. P. 2227.
47. *Яновская Л.А., Домбровский В.А.* // Успехи химии. 1975. Т. 44. С. 335.
48. *Michael J.P., Howard A.S., Katz R.B., Zwane M.I.* // Tetrahedron Lett. 1992. V. 33. № 40. P. 6023.
49. *Heinze J., Baumgärtel H.* // Chem. Ber. 1969. Bd. 102. № 5. S. 1762.
50. *Heinze J., Baumgärtel H.* // Chem. Ber. 1970. Bd. 103. № 9. S. 2987.
51. *Schneiders S. P., Heinze J., Baumgärtel H.* // Synthesis. 1970. V. 1. P. 18.
52. *Stuwe A., Mattheus A., Heinze J., Baumgärtel H.* // Tetrahedron. 1970. V. 26. P. 4883.
53. *Maerkl G., Dorfmeister G.* // Tetrahedron Lett., 1986. V. 27. № 37. P. 4419.
54. *Nagy J., Nyitrai J., Kolonits P., Lempert K., Gergely A. et al.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. 1988. P. 3267.
55. *Koenig S.G., Vandenbossche C.P., Zhao H., Mousaw., Singh S.P., Bakale R.P.* // Org. Lett. 2009. V. 11. № 2. P. 433.
56. *Хлебников А.Ф., Костиков Р.Р.* // Изв. АН. Сер. хим. 1993. № 4. С. 646.
57. *De Kimpe A N., Sulmon P., De Buyck L.* // J. Chem. Res., Synop. 1984. 82.
58. *Seyferth D., Shih H.-M.* // J. Org. Chem. 1974. V. 39. P. 2336.
59. *Arnaldi A., Galli R., Zagni A.* // Heterocycles. 1979. V. 12. P. 1335.
60. *Bradsher C.K., Quin L.D., le Bleu R.E., McDonald J.W.* // J. Org. Chem. 1961. V. 26. № 12. P. 4944.
61. *Bradsher C.K., McDonald J.W.* // J. Org. Chem. 1962. V. 27. № 12. P. 4478.
62. *Bradsher C.K., McDonald J.W.* // J. Org. Chem. 1962. V. 27. № 12. P. 4475.
63. *Babaev E.V., Nasonov A. F.* // ARKIVOC. 2001. P. 139.
64. *Бабаев Е.В.* // Рос. хим. журн. 2009. Т. LIII. № 5. С.140.
65. *Padwa A., Austin D.J., Precedo L., Zhi L.* // J. Org. Chem., 1993, 58, 1144.
66. *Dominianni S.J., Yen Terence T.* // J. Med. Chem. 1989. V. 32. № 10. P. 2301.
67. *Sutoris V., Gaplovsky A., Sekerka V.* // Chem. Papers (CSSR). 1986. V. 40. № 1. P. 103.
68. *Liebscher J., Hassoun A.* // Synthesis. 1988. V. 10. P. 816.
69. *Babaev E.V., Nasonov A.F., Maerle K.V.* // Abstracts of the XIXth European colloquium on heterocyclic chemistry, Aveiro, Portugal, 2000. P.139.
70. *Molina P., Alajarin M., Fresneda P.M., Lidon M.J., Vilaplana M.J.* // Synthesis. 1982. V. 7. P. 598.

71. *Gelernt Y., Sykes H.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1974. P. 2610.
72. *Kanemasa S., Nakamura S., Kajigaeshi S.* // Chem. Lett. 1980. V. 8. P. 947.
73. *Карцев В.Г., Покидова Т.С., Довгилевич А.В.* // Химия гетероцикл. соединений. 1984. № 5. С. 632.
74. *Карцев В.Г., Покидова Т.С., Довгилевич А.В.* // Химия гетероцикл. соединений. 1984. № 5. С. 635.
75. *Карцев В.Г., Покидова Т.С., Денисова Т.Г., Васильева Л.С.* // Хим.-фарм. журн. 1985. Т. 7. С. 804.
76. *Wrobel J., Millen J., Sredy J., Dietrich A., Kelly J. M. et al.* // J. Med. Chem. 1989. V. 32. № 11. P. 2493.
77. *Ishida A., Nakamura T., Irie K., Oh-ishi T.* // Chem. Pharm. Bull. 1982. V. 30. № 11. P. 4226.
78. *Hartke K., Sepulveda L.* // Arch. Pharm. und Ber. Deutsch. Pharm. Ges. 1967. Bd. 300. S. 68.
79. *Ueno Y., Okawara M.* // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1972. V. 45. № 6. P. 1797.
80. *Ueno Y., Nakai T., Okawara M.* // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1971. V. 44. № 7. P. 1933.
81. *Bradsher C.K., Quin L.D., Le Bleu R.E.* // J. Org. Chem. 1961. V. 26. P. 3273.
82. *Смирнова Т.А., Бабаев Е.В.* // Тезисы докл. Молодежной научной школы-конференции “Актуальные проблемы органической химии”, 2–6 апреля 2001, Новосибирск (Екатеринбург, Изд-во УрО РАН, 2001), с. 245.
83. *Рыбаков В.Б., Бабаев Е.В., Цицевич А.А., Аракчеева А.В., Шонлебер А.* // Кристаллография. 2002. Т. 47. № 6. С. 1042.
84. *Mattson R.J., Sowell J.W., Bryson, T.A.* // J. Heterocycl. Chem. 1985. V. 22. № 4. P. 973.
85. *Babaev E.V., Bozhenko S.V., Maiboroda D.A., Rybakov V.B., Zhukov S.G.* // Bull. Soc. Chim. Belg. 1997. V. 106. № 11. P. 631.
86. *Bansal R.K., Jain C.B., Gupta Neelima* // J. Indian Chem. Soc. 1994. V. 71. № 4. P. 203.
87. *Evans J. C., Morris C.R., Rowlands C. C.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. 1987. P. 1375.
88. *Бабаев Е.В., Тухомиров Г.А.* // Химия гетероцикл. соединений. 2005. № 1. С. 135.
89. *Bradsher C.K., Litzinger E.F., Zinn M.F.* // J. Heterocycl. Chem., 1965, 2, 331.
90. *Scriven E.F.V.* Pyridines and their Benzo Derivatives: (ii) Reactivity at Ring Atoms. in: Comprehensive Heterocyclic Chemistry / Eds. Katritzky A.R., Rees C.W. (Oxford: Pergamon, 1984), v. 2, p. 165.
91. *Szafrań M., Szwałca A.* // Pol. J. Chem. 2004. V. 78. P. 2131.
92. *Babaev E. V., Tsisevich A. A.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1999. № 4. P. 399.
93. *Бабаев Е.В., Цицевич А.А.* // Химия гетероцикл. соединений. 1998. № 2. С. 278.
94. *Babaev E.V.* // 9th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Tatranská Lomnica, June 16–20, 2002, Book of Abstracts. Špirková K., Fišera L., Babjak M., Eds. 2002. P. 94.
95. *Bohrisch J., Paetzel M., Liebscher J., Maas G.* // Synthesis. 1993. V. 5. P. 521.
96. Chem. Abstr. 1974. V. 81. 152106
97. *Shah J., Liebscher J.* // Synthesis. 2008. V. 6. P. 917.
98. *Vedejs E., Grissom J. W.* // J. Am. Chem. Soc. 1986. V. 108. P. 6433.
99. *Vedejs E., Grissom J. W.* // J. Am. Chem. Soc. 1988. V. 110. P. 3238.
100. *Vedejs E., Grissom J. W.* // J. Org. Chem. 1988. V. 53. P. 1876.
101. *Hassner A., Fischer B.* // J. Org. Chem. 1992. V. 57. P. 3070.
102. *Vedejs E., Dax S.L.* // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. P. 2627.
103. *Vedejs E., Piotrowski D. W.* // J. Org. Chem. 1993. V. 58. P. 1341.
104. *Vedejs E., Piotrowski D. W., Tucci F.C.* // J. Org. Chem. 2000. V. 65. P. 5498.
105. *Hassner A., Fischer B.* // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. N. 49. P. 7213.
106. *Бабаев Е.В., Ефимов А.В.* // Химия гетероцикл. соединений. 1997. № 7. С. 998.
107. *Babaev E.V., Efimov A.V., Maiboroda D.A., Jug K.* // Eur. J. Org. Chem. 1998. V. 1. P. 193.
108. *Мазина О. С., Рыбаков В. Б., Троянов С.И., Бабаев Е. В., Асланов Л.А.* // Кристаллография. 2005. Т. 50. № 1. С. 68.
109. *Albov D.V., Rybakov V.B., Babaev E.V., Aslanov L.A.* // Acta Cryst., E. 2004. V. 60. N 12. P. 2313.
110. *Бабаев Е.В., Невская А.А., Длинных И.В., Рыбаков В.Б.* // Химия гетероцикл. соединений. 2009. № 1. С. 110.
111. *Бабаев Е.В., Алифанов В.Л.* // Изв. АН. Сер. Хим. 2008. № 8. С. 1611.
112. *Бабаев Е.В., Пасичниченко К.Ю., Майборода Д.А.* // Химия гетероцикл. соединений. 1997. № 3. С. 397.
113. *Tielmann P., Hoenke C.* // Tetrahedron Lett. 2006. V. 47. P. 261.
114. *Бабаев Е.В., Цицевич А. А., Альбов Д. В., Рыбаков В. Б., Асланов Л. А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2005. № 1. С. 253.

115. *Babaev E.V., Efimov A.V., Tsisevich A.A., Nevskaya A.A., Rybakov V.B.* // *Mendeleev Commun.* 2007. V. 17. № 2. P. 130.
116. *Djerassi C., Pettit G.R.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1954. V. 76. № 17. P. 4470.
117. *Bradsher C.K., Boliek J.E.* // *J. Org. Chem.* 1967. V. 32. № 8. P. 2409.
118. *Hand E.S., Paudler W.W.* // *J. Org. Chem.* 1978. V. 43. № 4. P. 658.
119. *Демченко А.М., Назаренко К.Г., Федюк Д.В., Фиалков Ю.А., Шеляженко С.В., Ягупольский Л.М.* // *Химия гетероцикл. соединений.* 1997. №10. 1371.
120. *Nugent R.A., Murphy M.* // *J. Org. Chem.* 1987. V. 52. № 11. P. 2206.
121. *Dainis A.* // *Aust. J. Chem.* 1972. V. 25. P. 1549.
122. *Майборода Д.А., Бабаев Е.В., Гончаренко Л.В.* // *Хим.-фарм. журн.* 1998. № 6. С. 24.
123. *Arai S., Takeuchi T., Ishikawa M., Takeuchi T., Yamazaki M., Hida M.* // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1.* 1987. P. 481.