

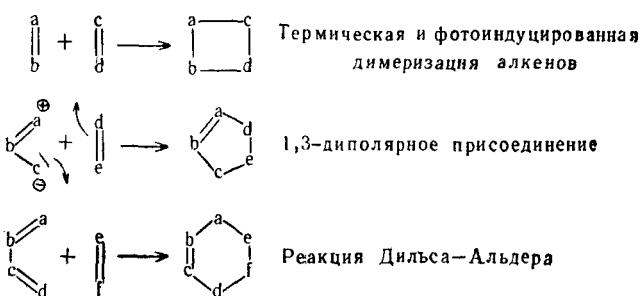
УДК 547.7

СИНТЕЗЫ ЧЕРЕЗ 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ*

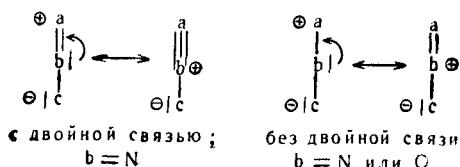
Р. Хьюзген

В 1960 году по химии было опубликовано около 3,5 миллионов страниц. Можно представить себе, как этот поток пугает многих химиков, особенно тех, которые стараются следить за успехами науки. Однако химики продолжают увеличивать число работ и участвуют в таких конференциях, как сегодняшняя. Это свидетельствует о том, что они не раздавлены насмерть таким количеством фактов. К счастью, мы имеем в своем распоряжении теоретические принципы, которые позволяют нам всю массу отдельных фактов привести в стройную систему — здание химии. Так как я докладываю сегодня о многих новых реакциях и новых классах соединений, разрешите мне выдвинуть положение о том, что как все новые, так и многочисленные старые реакции следуют одному общему принципу.

ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ



1,3-диполярные системы



* Chem. weeskbl., 59, 89 (1963). Доклад на симпозиуме по новым методам в органической химии, секция органической химии Королевского Нидерландского химического общества, 16—17 апреля 1962 г., Вагенинген. Перев. с англ. А. Я. Лазарис и Т. Н. Лазарис.

Наиболее полно вопросы 1,3-диполярного присоединения изложены в двух обзорах: R. Huisgen, Angew. Chem., 75, 604, 742 (1963), однако из-за очень большого объема их переводы не могут быть опубликованы.

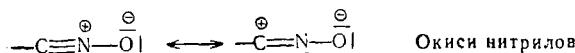
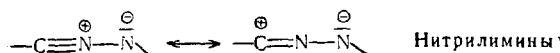
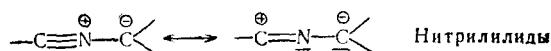
Термин «1,3-диполярное присоединение»¹ относится к взаимодействию 1,3-диполя $a-b-c$ с системой кратных связей, так называемым диполярофилом, с образованием пятичленного кольца. Соединение $a-b-c$ с присутствующим на a электронным секстетом и положительным зарядом, и неподеленной электронной парой на анионном центре c в том смысле, как мы подразумеваем, имеет строение 1,3-диполя. Два структурных элемента соединяются с циклическим переносом электронов, образуя пятичленное кольцо, при нейтрализации формальных зарядов. Этот принцип замыкания цикла хорошо согласуется с димеризацией олефинов в производные циклобутана и плодотворным синтезом шестичленных колец по Дильсу и Альдеру (см. стр. 150).

Соединения с положительным зарядом на углеродном, кислородном или азотном атомах, испытывающих дефицит электронов, не способны существовать в виде стабильных соединений. Если 1,3-диполь — соединение, которое можно выделить, — то символ относится только к резонансной структуре. Стабилизация возможна, когда свободная электронная пара атома b восполняет электронную недостаточность на атоме a с образованием дополнительной связи. В этой полностью октетной структуре формальный положительный заряд локализован на атоме b . Если «развернутая» 1,3-структура содержит двойную связь, как показано слева, то в роли среднего атома должен выступать азот. Первый ряд периодической системы не располагает другим элементом, который мог бы предоставить свободную электронную пару в нейтральном трехвалентном состоянии.

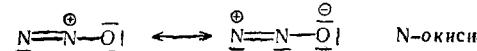
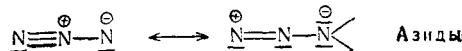
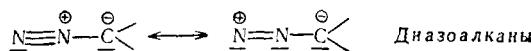
С другой стороны, мы можем представить развернутый 1,3-диполь без двойной связи между a и b . И опять-таки неподеленная электронная пара b должна быть заимствована для стабилизации электрофильного центра. В первом периоде атомом b может быть теперь азот или кислород.

ОКТЕТНО-СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ 1,3-ДИПОЛИ С ДВОЙНОЙ СВЯЗЬЮ

1. Нитрилевые бетаины



2. Диазониевые бетаины

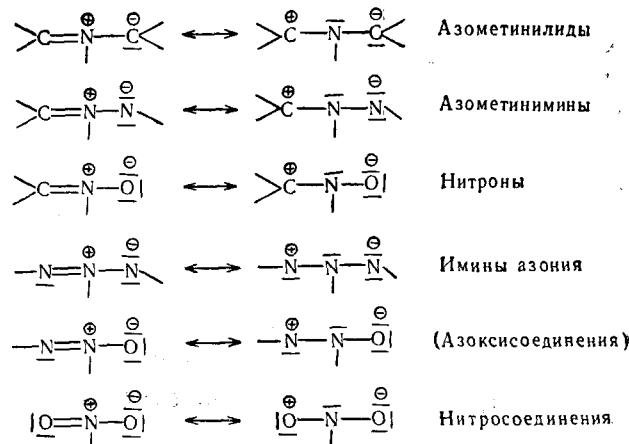


Шесть 1,3-систем с двойной связью, соответствующих нашей схеме, могут быть построены с участием атомов углерода, азота и кислорода. Центральным атомом в них является азот, и они классифицируются как нитрилиевые и диазониевые бетаины. Оккетные формулы находятся слева, а вклад развернутых структур (в середине) приводит к 1,3-реакционной способности. В каждой группе анионный центр изменяется от карбаниона илида через имин к окиси. Со всеми ими были выполнены 1,3-диполярные присоединения. В начале нашей работы первый класс был неизвестен, а второй описан недостаточно. Конечно, способность диазоалканов и азидов к присоединению была известна давно.

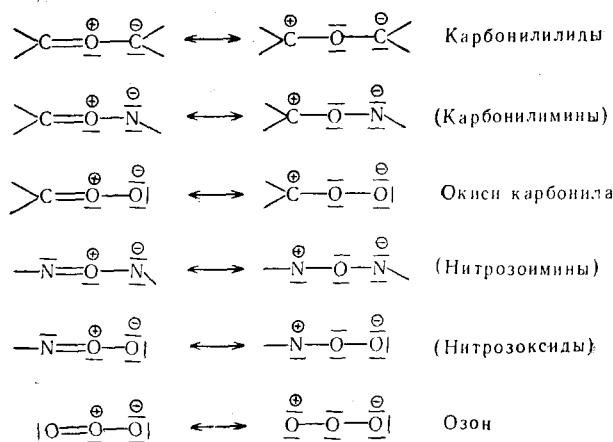
Благодаря тому, что как кислород, так и азот могут выполнять функции центрального атома, существует много классов 1,3-диполей, у которых отсутствует двойная связь в развернутой резонансной структуре. Опять-таки, полностью оккетные структуры расположены слева, а мезомерные структуры, символизирующие двойственный электрофильно-нуклеофильный характер, расположены в середине.

ОККЕТНО-СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ 1,3-ДИПОЛИ БЕЗ ДВОЙНОЙ СВЯЗИ

1. Центральный атом — азот



2. Центральный атом — кислород

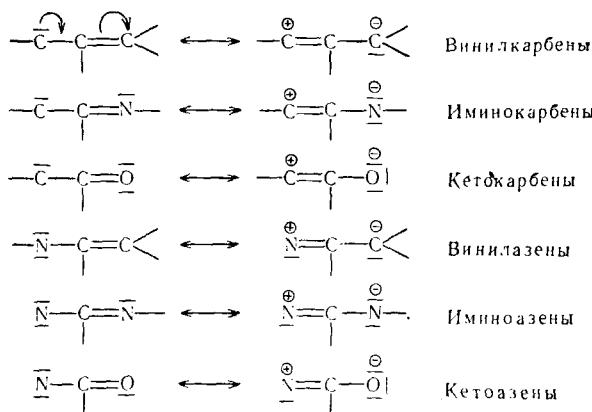


Начиная с азометинилидов, углеродные, азотные и кислородные атомы «спадают» в этой таблице до озона. Некоторые из этих 1,3-диполей были впервые синтезированы в нашей лаборатории. За исключением четырех систем в скобках, последние три из которых еще недоступны, все системы, приведенные в этом обзоре, участвуют в 1,3-присоединениях.

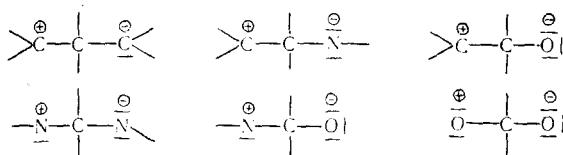
Некоторые из новых 1,3-диполей недостаточно устойчивы, чтобы их можно было выделить. В таких случаях диполярный реагент появляется только как короткоживущий промежуточный продукт, который может быть фиксирован подходящим диполярофилом. Отвлекаясь от устойчивости 1,3-диполей, т. е. октетной стабилизации, перейдем к другим группам 1,3-систем, в которых центральным атомом является углерод. Каждая резонансная структура каждого 1,3-диполя в этом классе характеризуется электронным секстетом. Первый подкласс (системы с двойной связью) содержит ненасыщенные карбены и азены. Во втором подклассе центры зарядов разделены тетраэдрическим атомом углерода. Мы изучали реакции циклоприсоединения многих подобных короткоживущих систем.

1,3-ДИПОЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ БЕЗ ОКТЕТНОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ

Системы с двойной связью



Системы без двойной связи



Учитывая изобилие экспериментального материала, было бы более удобно рассмотреть 1,3-диполярные присоединения в течение целого семестрового курса, как я и сделал в прошлом семестре в Мюнхене, чем в одной лекции. Поэтому я выбрал из тридцати 1,3-диполей только три системы, чтобы проиллюстрировать принципы 1,3-присоединения. Обсуждение ограничится, в основном, примерами, которые пролили свет на механизм, движущую силу, правила ориентации и стерическую направленность 1,3-диполярного присоединения.

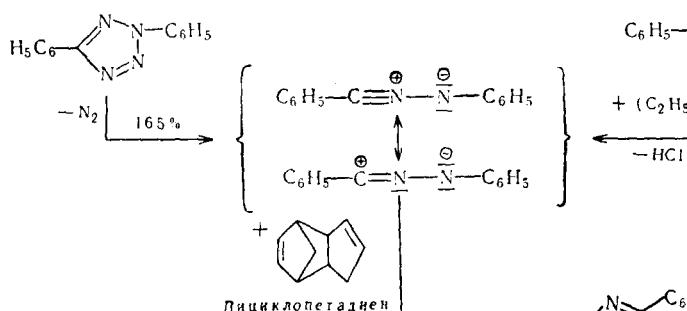
Нитрилимины служат представителями первой группы, октет-стабилизованных 1,3-диполей с двойной связью. До нашей работы только

родственное соединение «изодиазометан» Мюллера было описано в литературе⁴. Циклоприсоединения изодиазометана неизвестны.

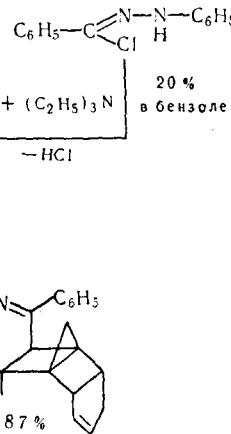
Мой сотрудник Зайдель открыл общий способ синтеза нитрилиминов при термализе 2,5-дизамещенных тетразолов⁵. При температуре выше 150° из ароматического ядра 2,5-дифенилтетразола выделяется молекула азота. Остаток считают дифенилнитрилимином, для которого может быть изображена одна секстетная и одна октетная структура. Дифенилнитрилимин — относительно короткоживущий промежуточный продукт. Однако он может быть захвачен различными диполярофилами и обладает широкими возможностями для присоединения. Напряженная, т. е. богатая энергией двойная связь углеводородов присоединяется к 1,3-диполю, образуя мостиковый пиразолин. При этом в качестве растворителя используется дициклопентадиен. Выход 68%, считая на дифенилтетразол.

ПОЛУЧЕНИЕ ДИФЕНИЛНИТРИЛИМИНА (ДФНИ) И ЕГО ПРИСОЕДИНЕНИЕ К НАПРЯЖЕННЫМ ОЛЕФИНАМ

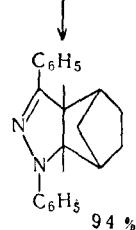
из 2,5-дифенилтетразола (ДФТ)



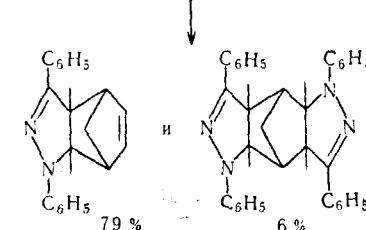
из бензфенилгидразилхлорида (БФГ)



ДФНИ + норборнен



ДФНИ + норборнадиен (10 экв)



В течение нескольких месяцев мы вынуждены были использовать расщепление ядер тетразолов как источник нитрилиминов при температуре выше 150°, что было очень неудобно.

Чтобы найти удобный способ, который бы позволял получать свободный нитрилимин при комнатной температуре с количественным выходом, были предприняты поиски в самых различных областях химии.

Гидразидхлориды — производные хлорангидридов кислот, в которых карбонильный кислород заменен гидразинной группой. Бензфенилгидразидхлорид просто получить из бензоилфенилгидразина и пятихлористого

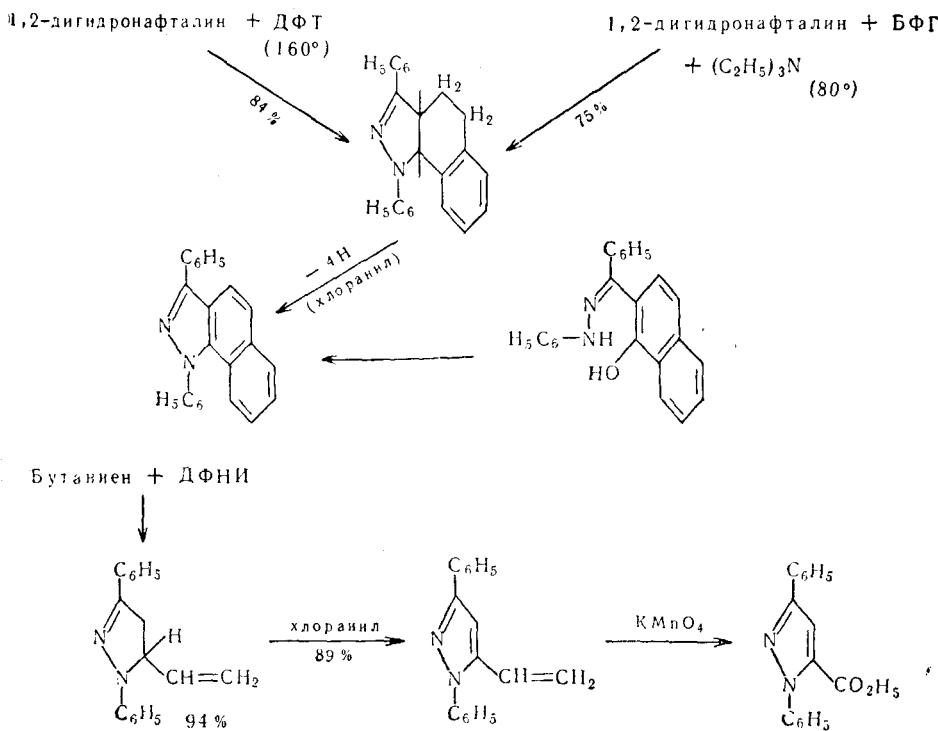
фосфора. При обработке его третичным амином выделяется дифенилнитрилимин даже при 20°. В присутствии дициклопентадиена в бензольном растворе Вальбилихом⁵ было получено 87% кристаллического экзо-аддукта. Другие полученные пиразолины и их выходы приведены на схеме. Нордборнен захватывает дифенилнитрилимин на 94%. Нордборнадиен дает, кроме 1:1-аддукта, еще немного бис-аддукта.

Выходы продуктов (с использованием дифенилнитрилимина из бензфенилгидразидхлорида и триэтиламина)

Циклопентадиен	58%	Инден	78%
Циклогексадиен-1,3	73%	Транс-стильбен	86%
Стирол	88%	Аценафтилен	90%

Дифенилнитрилимин, независимо от источника его получения, присоединяется к арилсопряженной двойной связи 1,2-дигидронфталина по вышеуказанному направлению. Структура аддуктов была выяснена при дегидрировании их хлоранилом в производные бензиндазола, идентичные с продуктами встречного синтеза. Доказательство структуры аддукта бутадиена, выделенного с выходом 94 %, состояло в превращении его в 1,3-дифенилпирацол-5-карбоновую кислоту. Уместно заметить, что фактически все структуры аддуктов были подтверждены старыми методами, такими же, как только что приведены. Некоторые другие сопряженные алкены, выбранные из большого числа экспериментов, вместе с выходами аддуктов представлены на схеме.

1,3-ПРИСОЕДИНЕНИЕ ДИФЕНИЛНИТРИЛИМИНА К ДИЕНАМ И ДВОЙНЫМ СВЯЗЯМ, СОПРЯЖЕННЫМ С АРОМАТИЧЕСКИМ ЯДРОМ

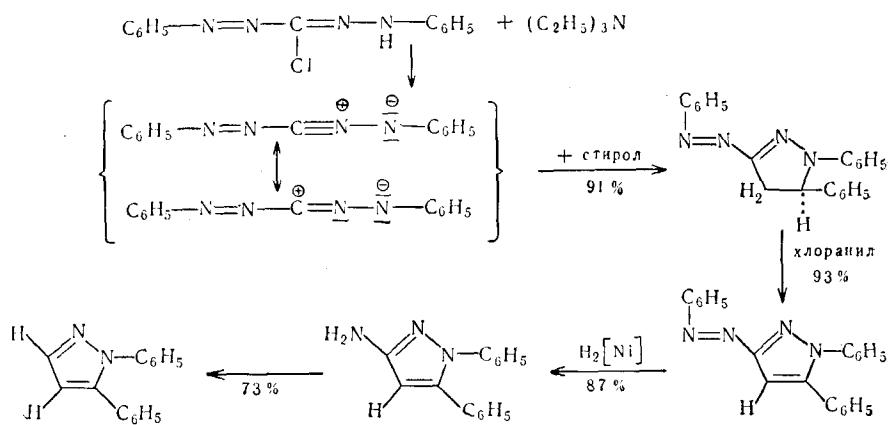


Нужно ли говорить о том, что дегидрогалоидирование гидразидгалогенидов предлагает синтетический путь с широким выбором замещенных нитрилиминов, кроме дифенильных производных? Я ограничу обсуждение любопытным примером в высшей степени симметричного, вероятно, делокализованного нитрилимина, полученного из дифенилхлорформазана. Он взаимодействует со стиролом, образуя с выходом 91% 3-фенилазо-1,5-дифенил- Δ^2 -пиразолин⁶. Ароматизация и восстановительное расщепление подтверждают эту структуру.

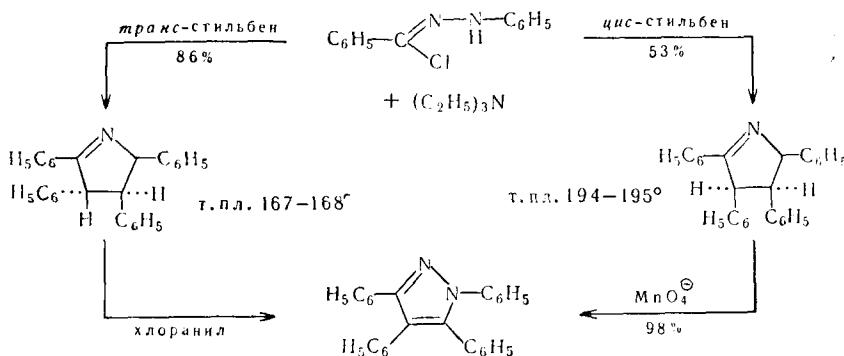
Я описал механизм 1,3-диполярного присоединения как циклический электронный перенос с одновременным образованием двух новых связей. Если замыкание цикла идет синхронно, то при 1,3-диполярном присоединении, так же как и в родственной реакции Дильса — Альдера⁷, можно ожидать стереоселективного *цис*-присоединения. В реакции дифенилнитрилимина с *цис*- и *транс*-стильбеном действительно образуются диастереомерные пиразолины, которые при дегидрировании дают один и тот же тетрафенилпиразол⁵. Это четко выраженное *цис*-присоединение исключает промежуточный продукт, в котором C—C-связь олефинового диполярофила имеет достаточно времени для вращения. Подобный промежуточный продукт недолго существовал бы на этой ступени, если бы две новые связи образовывались в две последовательные стадии.

1,3-ПРИСОЕДИНЕНИЕ НИТРИЛИМИНОВ

Нитрилимин, полученный из 1,5-дифенил-3-хлорформазана

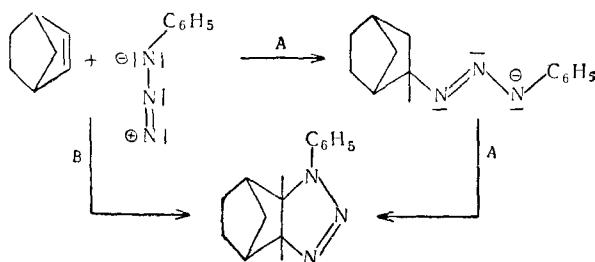


Стереоселективное *цис*-присоединение дифенилнитрилимина



Имеются ли другие аргументы в пользу синхронного механизма присоединения, кроме критерия стерической направленности? Существует важное кинетическое свидетельство, но тогда мы должны обратиться к реакциям присоединения азидов, так как кинетические данные реакций нитрилиминов недоступны. Напряженная двойная связь, подобная связи бициклогептена, присоединяет фенилазид очень быстро, образуя триазолы; эта реакция была описана в 1931 г. Альдером и Штайном⁸.

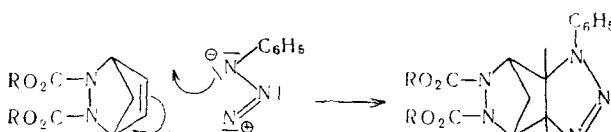
ПРИСОЕДИНЕНИЕ ФЕНИЛАЗИДА К НАПРЯЖЕННОЙ ДВОЙНОЙ СВЯЗИ



Теперь сравним двухстадийный механизм А, инициированный электрофильной атакой органического азida, с синхронной реакцией В. В стадии, определяющей скорость реакции А, образуется промежуточный продукт, довольно-таки удаленные формальные заряды которого разделены тетраэдрическим атомом углерода. Хорошие растворители для ионов должны облегчать образование подобного цвиттер-иона⁹. С другой стороны, многоцентровый одностадийный механизм В сопровождается некоторой потерей полярности.

Мы измерили скорость присоединения фенилазида к напряженной двойной связи в различных растворителях. Диэлектрическая постоянная может быть использована как грубая мера полярности растворителя. Константы скорости не показывают крутого возрастания, ожидаемого для пути А, но скорее небольшое уменьшение в соответствии с В¹⁰.

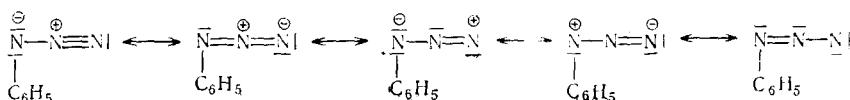
ЗАВИСИМОСТЬ СКОРОСТИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ОТ РАСТОВРИТЕЛЯ



Растворитель	$10^4 k_2$ (л/моль·сек)	Диэлектрическая по- стоянная
Циклогексан	2,75	2,0
Диоксан	2,10	2,2
Бензол	1,90	2,3
Этанол	1,67	24,3
Ацетонитрил	1,50	36,7

Уменьшение константы скорости небольшое, потому что дипольный момент фенилазида в действительности невелик. Термин «1,3-диполь», который характеризует реакционную способность этих реагентов, не должен заставлять нас думать, что они обладают большим электрическим моментом в основном состоянии. Две октетные структуры фенилазида указывают на значительную компенсацию заряда. Однако «стержнеобразный» органический азид с линейной азотной цепью должен изгибаться в процессе активации, для того чтобы войти в контакт с π-связью алкена. Расчеты Робертса по методу ЛКАО показывают, что для искривления линейной структуры требуется относительно небольшая энергия¹¹.

СТРУКТУРА ФЕНИЛАЗИДА (ДИПОЛЬНЫЙ МОМЕНТ 1,6 D)



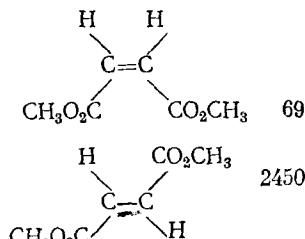
Это отступление от темы следует продолжить несколько дальше. Многоцентровые процессы требуют высокой ориентации компонентов в переходном состоянии, что обычно обнаруживается в больших отрицательных энтропиях активации и небольших энталпиях активации. Это, действительно, имеет место в кинетических характеристиках различных циклоприсоединений дифенилдиазометана, измеренных Штурмом и Вагенхорфером¹².

КИНЕТИКА 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ ДИФЕНИЛДИАЗОМЕТАНА (ДФДМ)

		$\left\{ \begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 \text{---} \ddot{\text{N}} \text{---} \text{N} \equiv \text{N} \\ \text{H}_5\text{C}_6 \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \equiv \text{N} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{H}_5\text{C}_6 \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 \text{---} \ddot{\text{C}} \text{---} \text{N} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \right\}$	
ДФДМ	$+\text{CH}_2\text{---}\text{C}(\text{CH}_3)\text{---CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$+\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{---CH}(\text{CH}_3)\text{---CO}_2\text{CH}_3$	
ΔH^\ddagger (ккал.)	8,1	8,5	
ΔS^\ddagger (е.е.)	-42	-39	
		$+\text{C}_6\text{H}_5\text{---N---CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	
		13	
		-33	

Константы скорости 10^5 (л/моль · сек) в диметилформамиде при 40°:

$\text{H}_2\text{C}=\text{CH---CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	707	$\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{---CO}_2\text{CH}_3$	69
$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{---CO}_2\text{CH}_3$	51		
$\text{CH}_3\text{---HC}=\text{CH---CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	2,5		
$\text{C}_6\text{H}_5\text{---HC}=\text{CH---CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	1,3		
		$\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{---CO}_2\text{CH}_3$	2450



На скорость многоцентровых процессов очень часто крайне резко влияют стерические факторы. Так, константа скорости присоединения дифенилдиазометана к этилакрилату уменьшается α-метильной группой в 14 раз, в то время как β-метильная группа является причиной 280-кратного торможения реакции. Из *цис-транс*-изомерных алkenов *транс*-соеди-

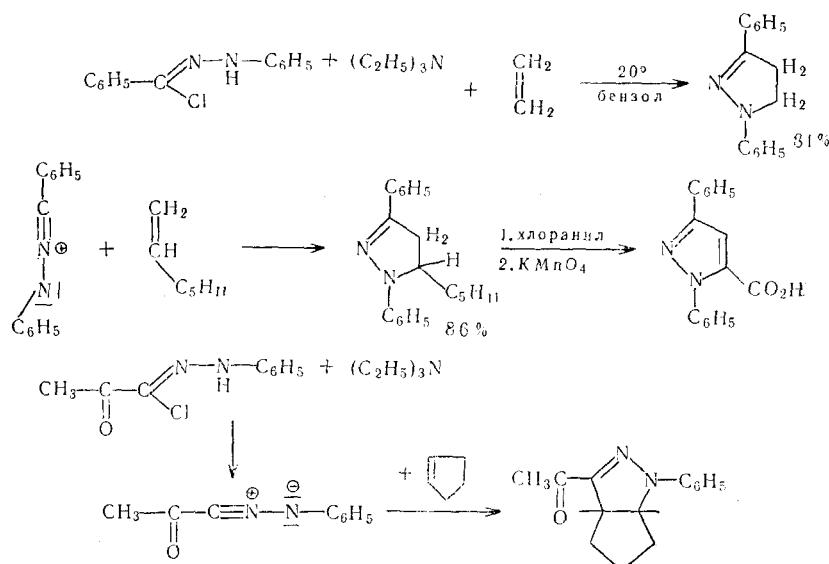
нение реагирует всегда быстрее. Ван-дер-ваальсово сжатие *цис*-заместителей увеличивается, когда в течение процесса активации углы связей сжимаются от 120° до углов тетраэдра, что вызывает увеличение энергии активации и делает отношение скоростей *цис*-*транс*-присоединения важным фактором при синхронном присоединении¹³.

Теперь следует вернуться к дифенилнитрилимину и обратить особое внимание на явления ориентации. Присоединение анилина, фенола или тиофенола всегда происходит так, что нуклеофильный остаток оказывается присоединенным к углероду, а протон к азоту¹⁴. Ожидаемое направление присоединения этилакрилата — азот нитрилимина, которое должно быть фиксировано в электроннодефицитном β -положении незамещенного эфира, — не реализуется. Продукт присоединения в противоположном направлении был выделен с выходом 85%⁵.

Мы столкнулись здесь с преобладающей ролью стерических эффектов при ориентации. В основном состоянии нитрилимина отрицательный заряд распределен между углеродом и азотом в соответствии с двумя полностью октетными структурами. У нитрилиминов большим весом обладают структуры с формулами, близкими к изображенной слева. Очевидно, что диполярофильному центру с повышенными стерическими требованиями проще присоединить атом азота, чем атом углерода.

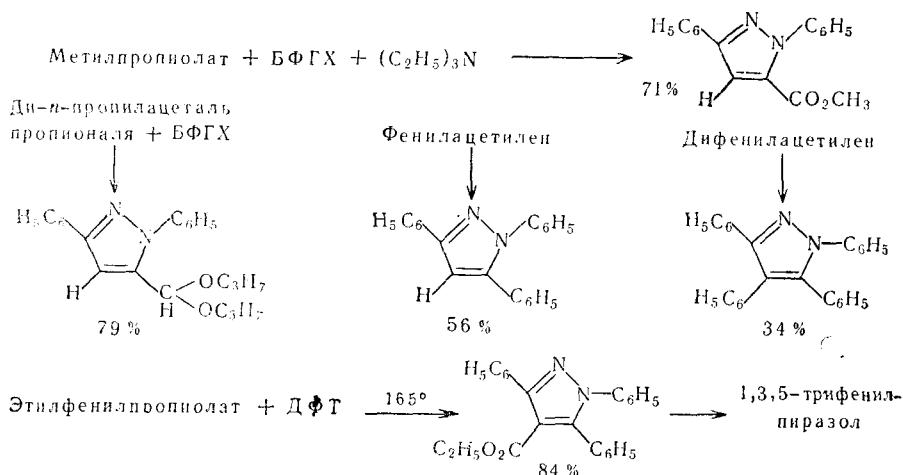
Так, присоединение этилакрилата, акрилонитрила, бутадиена и стирола имеет такую пространственную направленность, при которой CH_2 -группа оказывается присоединенной к азоту нитрилимина. В этилциннамате, как 1,2-дизамещенном этилене, электронный эффект, очевидно, определяет преимущественное направление присоединения. Енольная форма этилацетоацетата акцептирует нитрилимин в направлении, которое является преимущественным благодаря как электронным, так и пространственным эффектам. Сравнительно небольшое влияние полярных эффектов может быть признано типичным при циклическом электронном переносе.

1, 3-ДИПОЛЯРНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ ДИФЕНИЛНИТРИЛИМИНА И С-АЦЕТИЛ-Н-ФЕНИЛНИТРИЛИМИНА К НЕСОПРЯЖЕННЫМ ОЛЕФИНАМ

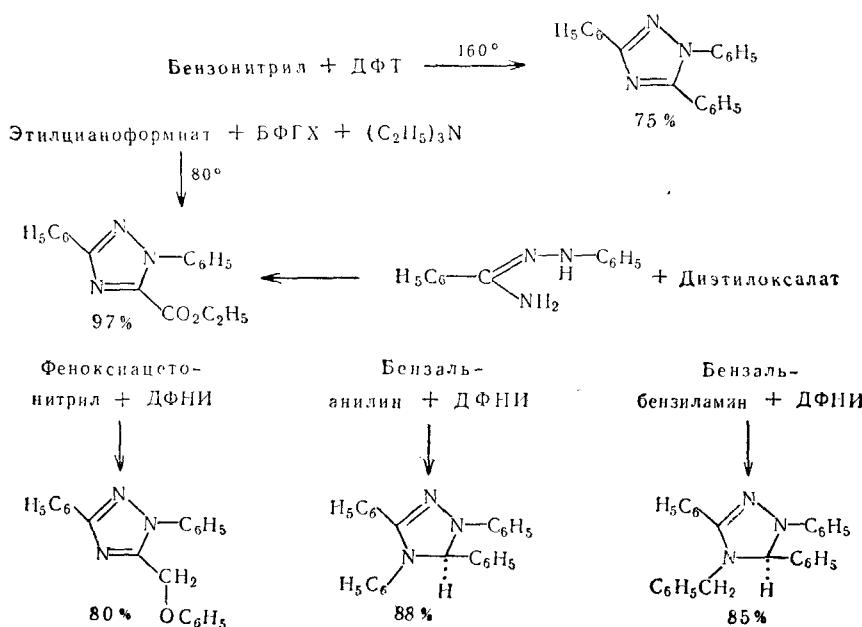


Любой тип сопряжения увеличивает диполярофильную активность двойной углерод-углеродной связи, хотя потеря энергии сопряжения при присоединении невыгодна. Мы приписываем это явление главным образом высокой полярности сопряженных систем. Имеется возможность присоединения очень активного дифенилнитрилимина к этилену и другим простым олефинам, но эти реакции идут менее быстро и менее направленно, чем в случае диметилфумарата, который образует эфир 1,3-дифенил- Δ^2 -пиразолиндикарбоновой кислоты с выходом 99%⁵.

1,3-ПРИСОЕДИНЕНИЕ ДИФЕНИЛНИТРИЛИМИНА К АЛКИНАМ



1,3-ПРИСОЕДИНЕНИЕ ДИФЕНИЛНИТРИЛИМИНА К НИТРИЛАМ И АЗОМЕТИНАМ

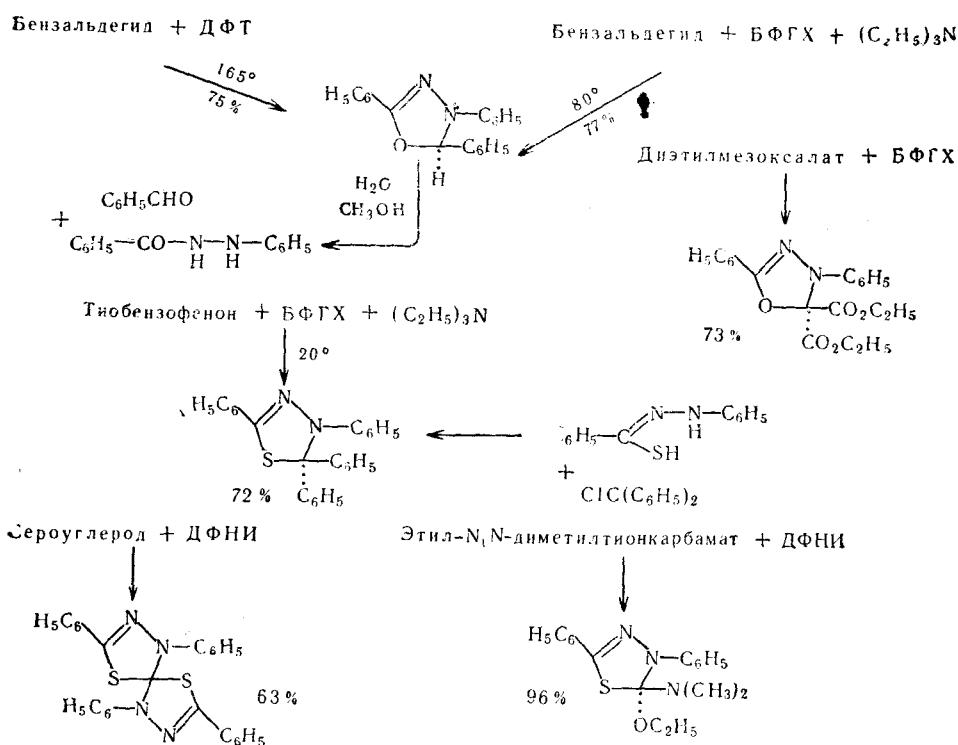


В то время как присоединение нитрилиминов к алkenам ведет к Δ^2 -пиразолинам, ароматическая система пиразола получается при соединении с алкинами⁵. Примеры, приведенные выше в таблице (все с подтверждённой структурой) не оставляют сомнения в том, что стерический эффект преобладает над электронным. Монозамещенные ацетилены превращаются в 5-замещенные пиразолы без исключений. Единственное исключение представляет этилфенилпропиолат — дизамещенный ацетилен, в котором стерические эффекты так хорошо сбалансированы, что второстепенный полярный эффект становится решающим.

Возможности присоединения нитрилиминов не ограничиваются кратными C — C связями. При термоловизе 2,5-дифенилтетразола в бензонитриле может быть выделено 75% 1,3,5-трифенил-1,2,4-триазола¹⁵. C — N-тройная связь в этилцианоформиате особенно активный диполярофил, как можно судить по 97%-ному выходу продукта присоединения. Присоединение нитрилимина к двойной связи C — N шиффовых оснований дает препаративный способ получения 1,2,4-триазолов, о чем свидетельствуют реакции бензальанилина и бензальбензиламина¹⁶.

1,3-ПРИСОЕДИНЕНИЕ ДИФЕНИЛНИТРИЛИМИНА

К ДВОЙНЫМ СВЯЗЯМ CO И CS



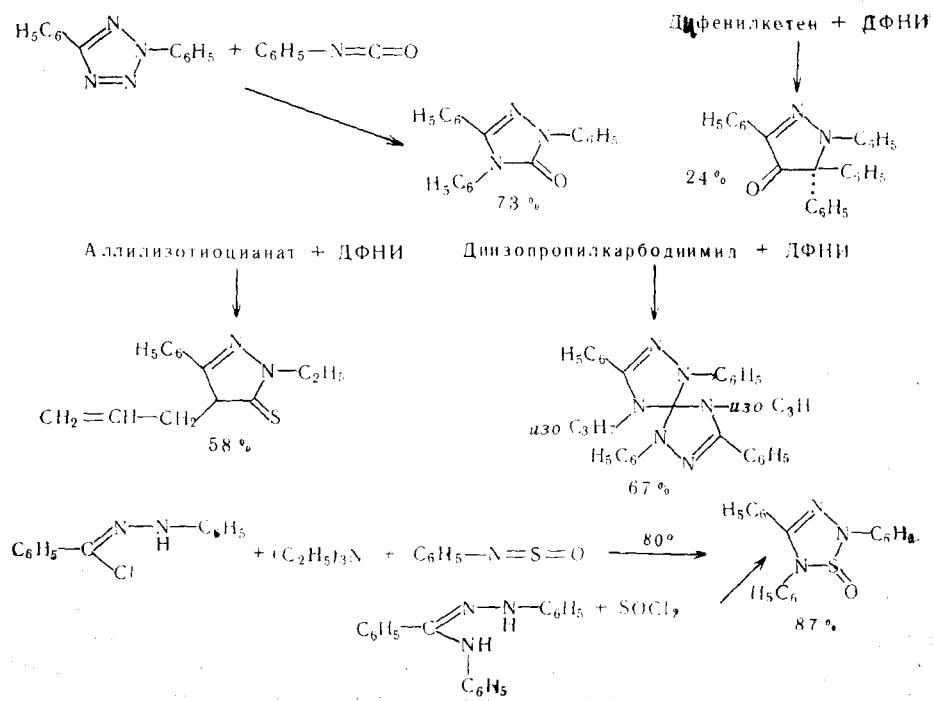
С удивительной легкостью нитрилимины реагируют даже с карбонильной группой. Аддукт дифенилнитрилимина и бензальдегида — производное до сих пор неописанного ряда 1,3,4-оксадиазолина. Как α -амино-эфир он претерпевает в кипящем водном метаноле гидролитическое расщепление кольца. Присоединение к кетонной группе диэтилмезоксала-

та — второй пример, выбранный из большого числа карбонильных присоединений¹⁶.

Если синтез Дильса — Алдера и 1,3-диполярное присоединение имеют близко родственные механизмы, не могут ли хорошие диенофилы быть хорошими диполярофилами и наоборот? О том, что эти два свойства не одинаковы, свидетельствует C=S-двойная связь, которая насколько мне известно, инертна по отношению к диенам, но необычайно реакционноспособна по отношению к диполярным реагентам. Действительно, некоторые из менее активных 1,3-диполей присоединяются только к C=S-двойной связи. Примером тиокетонов служит тиобензофенон. Для аддукта из тиобензенгидразида и дифенилхлорметана, получающегося с меньшим выходом, спектрально подтверждается структура производного 1,3,5-тиодиазолина. Сероуглерод, даже если он взят в избытке, превращается в диаддукт, который представляет собой новую спиро-систему. Даже эфиры тиокарбоновых кислот и тионамиды пригодны как диполярофилы¹⁶ (см. стр. 161).

Многие разновидности кумулированных систем, одним из представителей которых является сероуглерод, склонны к присоединению нитрилиминов. Изоцианаты образуют 1,2,4-тиазолиноны, а изотиоцианаты — соответствующие тиазолинтионы. В случае карбодиимидов образование диаддуктов не может быть подавлено; очевидно, что второе присоединение дифенилнитрилимина, приводящее к спирану, быстрее, чем первое. Даже N=S-двойная связь тиониланилина легко акцептирует нитрилимин, замыкаясь в 1,2,3,5-тиатиазолиновое кольцо¹⁶.

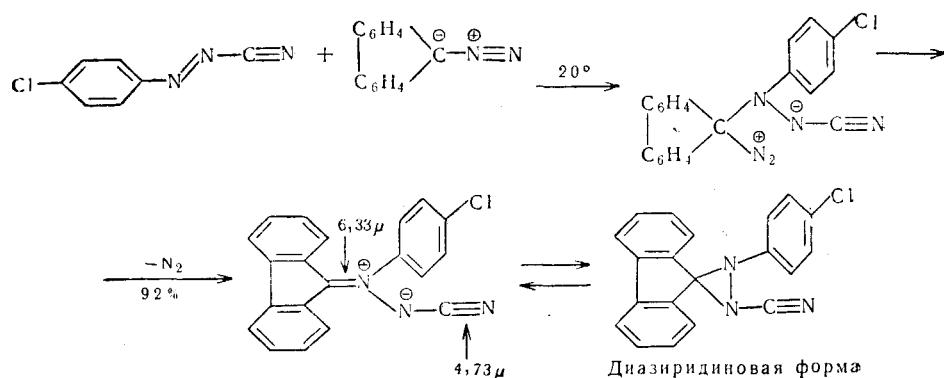
1,3-ПРИСОЕДИНЕНИЕ ДИФЕНИЛНИТРИЛИМИНА К СИСТЕМЕ КУМУЛИРОВАННЫХ ДВОЙНЫХ СВЯЗЕЙ



Среди 1,3-диполей без двойной связи азометинимины заслуживают особого внимания. При обсуждении нитрилиминов я подчеркивал разнообразие диполярофилов для того, чтобы раскрыть широкие синтетические возможности 1,3-диполярного присоединения. Теперь рассмотрим различные диполярные реагенты.

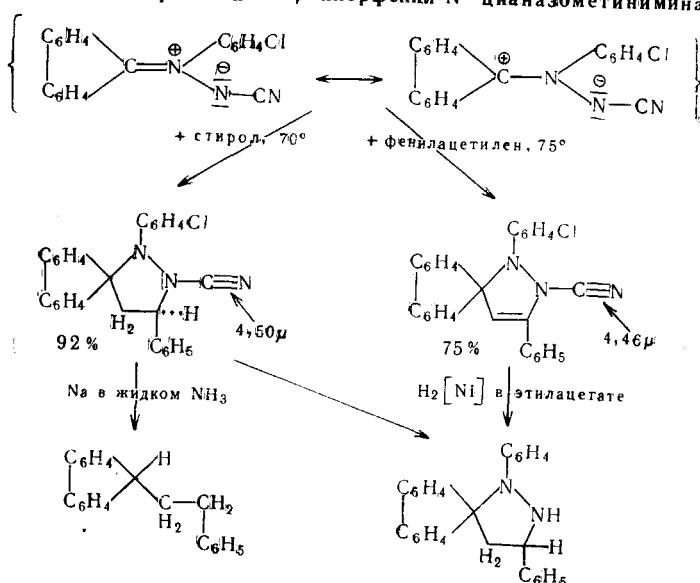
Первый путь к серии стабильных азометиниминов был открыт в нашей лаборатории при обработке ароматических диазоцианидов диазоалканами. За электрофильной атакой *p*-хлорбензольдиазоцианида на нуклеофильный центр, например диазофлуорена, следует выделение азота. Оранжево-красному кристаллическому продукту, изолированному Флейшманом с выходом 92%, была правильно прописана формула азометинимина с открытой цепью¹⁷. Она подтверждается реакциями разло-

АЗОМЕТИНИМИНЫ ИЗ АРИЛДИАЗОЦИАНИДОВ И ДИАЗОАЛКАНОВ



1,3-ПРИСОЕДИНЕНИЕ АЗОМЕТИНИМИНОВ

Реакции С-бифенилен- N^a -*p*-хлорфенил- N^b -цианазометинимина

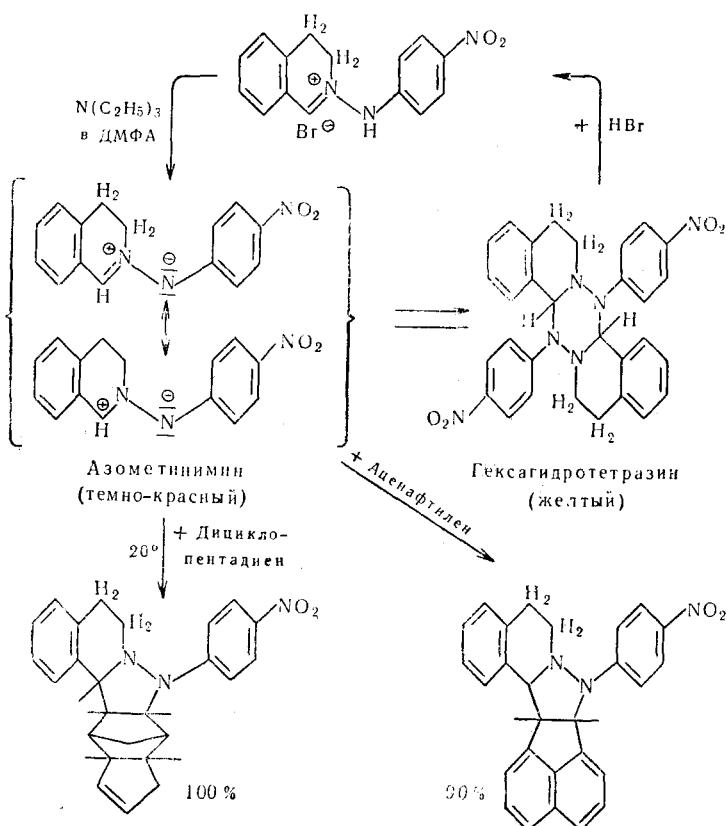


жения и дипольным моментом $6,1 D$, тем более, что его электронные и колебательные спектры несовместимы с формулой диазиридина. Поглощение нитрильной группы в ИК области при $4,73 \mu$ среди моделей, подвергавшихся сравнению, было найдено только у аниона арилцианамида.

В системе формул рядом изображены полностью октетная структура и «развернутая» 1,3-формула с карбониевым центром. Нагревая это соединение со стиролом или фенилацетиленом при 70° , Эккель выяснил 1,3-диполярную активность этого азометинимина. Аддукты, выделенные с выходами 92 и 75%, теперь показывали нормальное поглощение нитрильной группы. Восстановительное расщепление натрием в жидким аммиаке в 9-(β -фенилэтил)-флюорен выявляет углеродный скелет и тем самым направление присоединения. Что направление присоединения фенилацетилена такое же, указывает каталитическое гидрирование с потерей цианогруппы¹⁸.

АЗОМЕТИНИМИНЫ РЯДА 3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНА

Присоединение к напряженной двойной связи



Для получения намного более реакционноспособных азометиниминов было использовано отщепление протона от гидразониевых солей ряда 3,4-дигидроизохинолиния¹⁹. Эти соли можно представить как продукты внутримолекулярного алкилирования гидразонов альдегидов. При обработке третичным амином выделяется темно-красный азометинимин, ко-

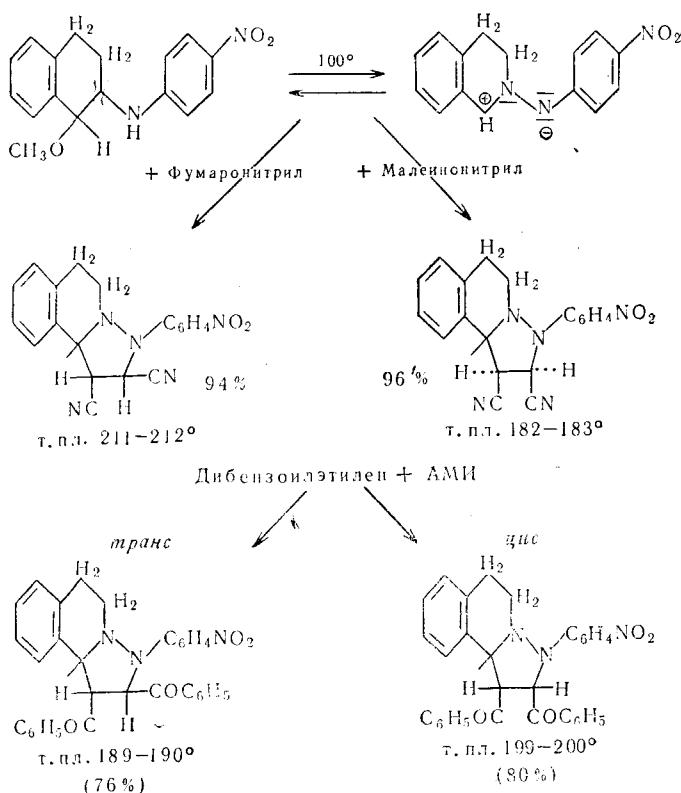
торый гладко присоединяется к самым разнообразным диполярофилам, как наблюдал Грашай²⁰. Дициклогептадиен дает с количественным выходом гомогенный кристаллический аддукт, хотя можно было бы ожидать образования структурных изомеров и диастереомеров. Я достаточно хорошо знаю, что утверждение о получении 100%-ного выхода настораживает читателя или слушателя, но этика ученого не позволяет мне приводить значения, отличные от полученных экспериментально. Однако реакция с аценафтиленом менее продуктивна; здесь мы не выделили дополнительных количеств продукта из маточного раствора.

изолитильных количеств продукта из маточного раствора.

Что происходит с подобным азометинимином в отсутствии диполярофилла? Происходит димеризация с осаждением желтых кристаллов гексагидротетразина. Существование обратимого термохромизма при 50—80° указывает на подвижное равновесие с мономерным цвите-р-ионом. Гексагидротетразин устойчив и является удобным источником азометиниминов этого типа.

1-АЛКОКСИ-2-АРИЛАМИНОТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНЫ КАК ИСТОЧНИКИ АЗОМЕТИНИМИНОВ (АМИ)

Стереоселективное цис-присоединение



Красный азометинимин соединяется с метанолом, давая желтый 1,3-аддукт, который выше 100° разлагается на исходные компоненты. Это делает стабильный кристаллический 1-алкокси-2-ариламинотетрагидроизохинолин удобным исходным веществом для получения таких 1,3-дипо-

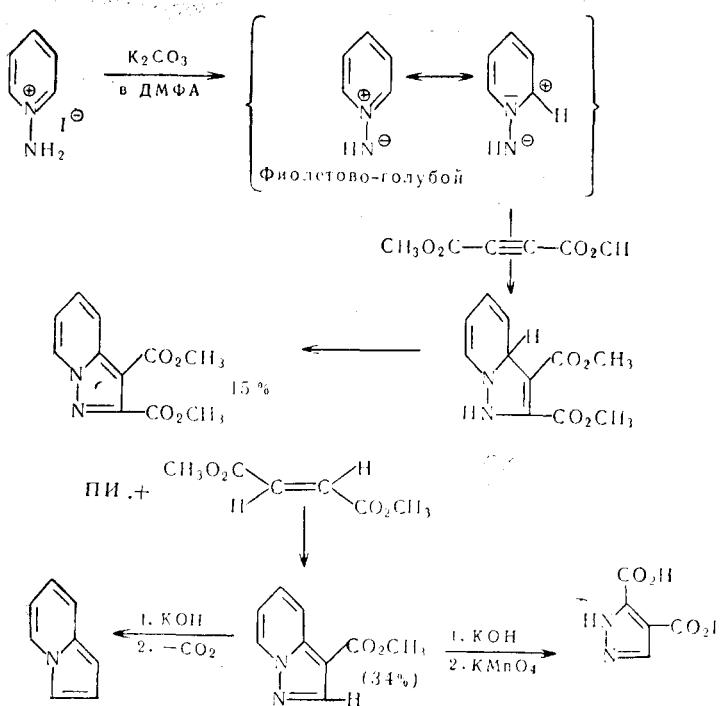
лей. Когда *p*-нитропроизводное нагревают с динитрилами фумаровой или малеиновой кислот, получают диастереомерные аддукты с выходами 94 и, соответственно, 96%. Как и выше, происходит *цис*-присоединение; дibenзоилэтилены представляют собой второй пример.

Азометинимины этого типа настолько реакционноспособны по отношению к двойной и тройной связям, даже несопряженным, что предлагаются аналитическое применение этой реакции для идентификации жидких олефинов и ацетиленов.

Мой сотрудник Грашай провел присоединение азометиниминов ряда 3,4-дигидроизохинолина ко многим нитрилам, тиоцианатам, основаниям Шиффа, карбодиимидам, изоцианатам, изотиоцианатам, альдегидам, кетонам и соединениям, содержащим двойные связи C—S²¹ (см. стр. 165).

Движущая сила 1,3-диполярного присоединения становится ясной при рассмотрении поведения азометиниминов с двойной связью C=N в ароматическом ядре. При депротонировании N-аминолиридиниевый ион превращается в цвиттерионный пиридинимин, который в одной из многочисленных резонансных структур представляется как азометинимин. 1,3-присоединение к эфирам ацетилендикарбоновой кислоты происходит при комнатной температуре, несмотря на то, что резонанс в ароматической пиридиновой системе должен быть при этом принесен в жертву. В первичном аддукте прежние пиридиновые ядра уже не ароматические; обратите внимание на тетраэдрический *α*-углеродный атом. Продукты, которые выделил Кришке, были вторичными продуктами редокс-реакции с диметилацетилендикарбоксилатом. Это — эфир азапирроколиндикарбоновой кислоты и диметилфумарат²².

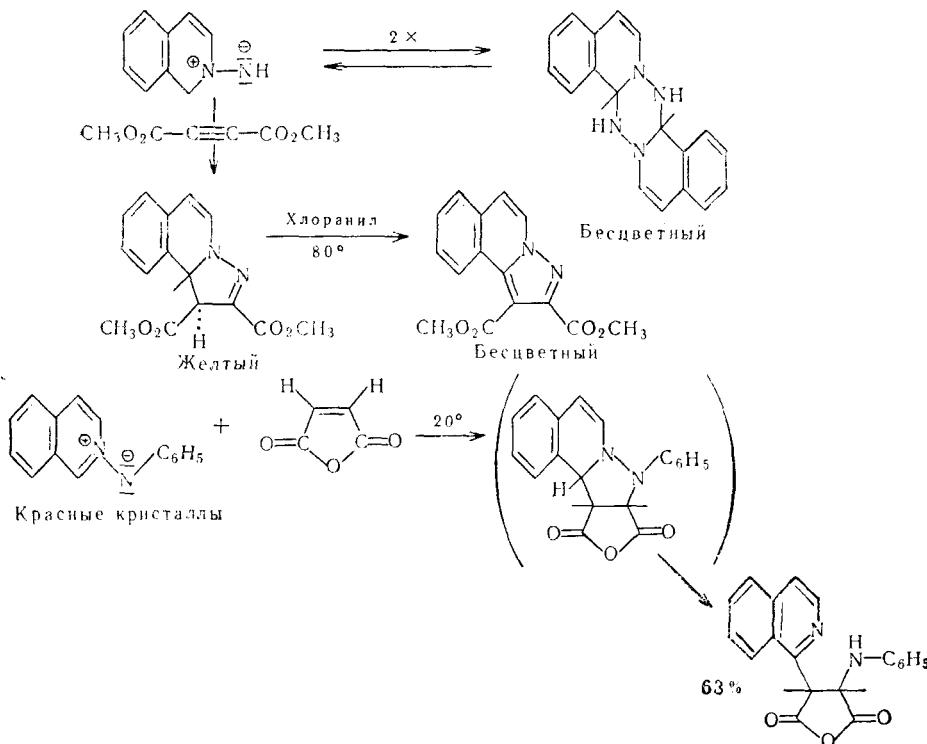
ПИРИДИНИМИНЫ (ПИ) КАК АЗОМЕТИНИМИНЫ С АРОМАТИЧЕСКОЙ C=N-СВЯЗЬЮ



Ориентация в соответствующих аддуктах метилпропиолата была выяснена при окислительном разрушении пиразол-3,4-дикарбоновой кислоты. Гидролиз эфира и декарбоксилирование превращают аддукт в азапирроколин, идентичный с продуктом встречного синтеза.

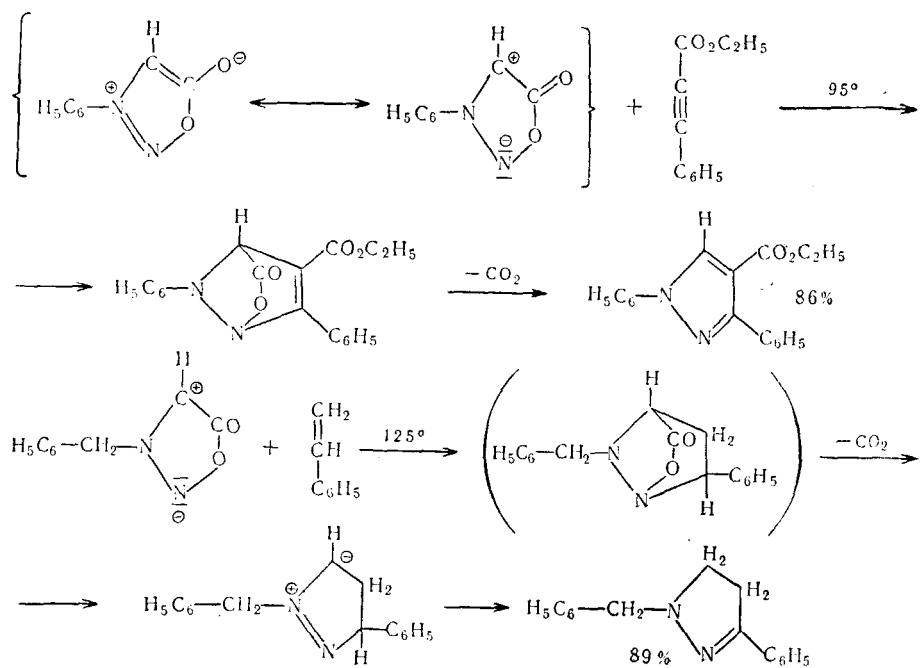
Аналогичные хинолин- и изохинолинимины не стабильны в мономерной форме и димеризуются в бесцветные гексагидротетразины, неароматические во всех трех гетероциклах. Мы объясняем их быстрое 1,3-присоединение малой равновесной концентрацией мономерного имина. При соединении изохинолинимина с эфиром ацетилендикарбоновой кислоты первичный аддукт был выделен с выходом 75%. В соответствии с ИК спектром, желтые кристаллы были не енгидразином, а скорее гидразоном. Дегидрирование хлоранилом дало бензазопирроколиновое производное²².

1,3-ПРИСОЕДИНЕНИЕ К ИЗОХИНОЛИНИМИНАМ



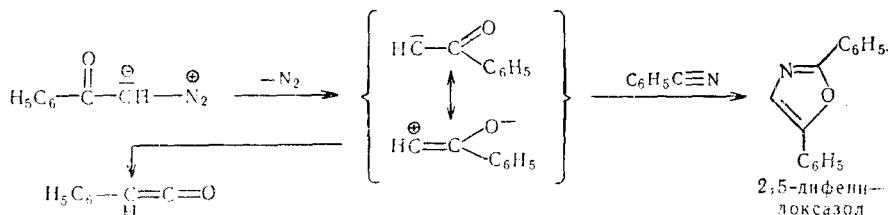
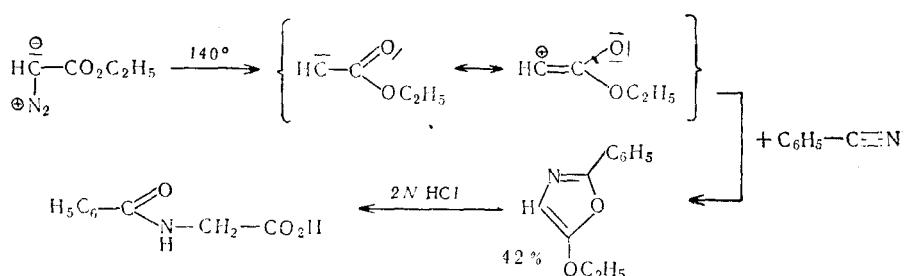
В противоположность N-арилазометиниминам 3,4-дигидроизохинолинового ряда, имины, производные полностью ароматических изохинолинов, изолированы в виде темно-красных кристаллов. Часто первичные 1,3-аддукты стабилизируются реароматизацией. В примере с аддуктом малеинового ангидрида это достигается разрывом N—N связи и сопутствующим переносом протона²³.

СИДНОНЫ КАК АЗОМЕТИНИМИНЫ
1,3-ПРИСОЕДИНЕНИЯ К АЛКИНАМ И АЛКЕНАМ



КЕТОКАРБЕНЫ КАК 1,3-ДИПОЛИ

Взаимодействие этилдиазоацетата с нитрилами



Катализатор	2,5-дифенил-оксазол
Нет	0,4 %
Порошок меди	1,6
Цианид меди	1,7

Сидноны — цвиттерионные ароматические гетероциклы, которые легко получаются из α -нитрозаминокислот. С помощью правильного выбора резонансных структур удалось легко обнаружить ячейку азометинимина в ароматическом кольце*. То, что это было не иллюзией, показано при их взаимодействии с этилфенилпропиолатом при 95° , когда образуется первичный аддукт, немедленно теряющий CO_2 . Получается с 86%-ным выходом эфир 1,3-дифенилпиразол-4-карбоновой кислоты. Подобное присоединение происходит со всеми видами алкинов в качестве диполярофилов; ароматизация в пиразолы промотирует отщепление CO_2 ²⁴.

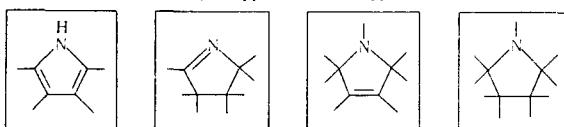
За присоединением к стиролу N-бензилсиднона также следует выделение двуокиси углерода. При этом образуется новый цвиттерионный промежуточный продукт, который с миграцией протона изомеризуется, давая с 89%-ным выходом Δ^2 -пиразолин²⁵.

1,3-Диполярное присоединение сиднонов сопровождалось неожиданными вторичными реакциями, открытыми Готхардом. Хотя аддукт диметилфумарата и N-фенилсиднона может изомеризоваться в Δ^2 -пиразолин, после выделения CO_2 был получен эфир 1-фенилпиразол-4-карбоновой кислоты; таким образом, выделение метилформиата открывает возможности для ароматизации. Еще более настораживающей является реакция с кетокарбенами. В присутствии медного порошка или некоторых соединений меди выходы аддукта бензонитрила увеличиваются до 16 или 17%²⁶.

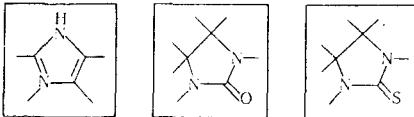
ТАБЛИЦА 1

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ,
ДОСТУПНЫЕ ЧЕРЕЗ 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ

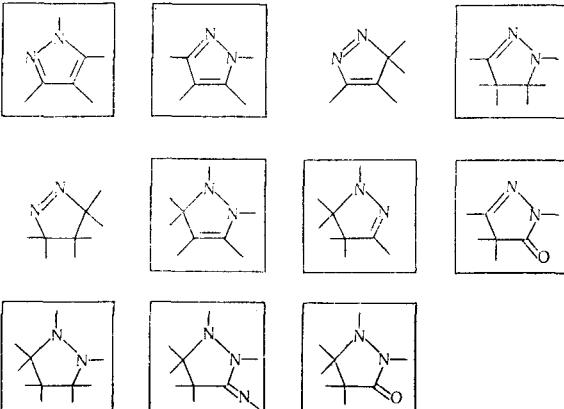
Пирролы, пирролины и пирролидины



Имидазолы и имидазолины



Пиразолы, пиразолины и пиразолидины

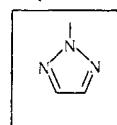
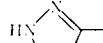


* Впервые сидноны как 1,3-диполярные реагенты использованы в работах Б. Ф. Васильевой, В. Г. Яшунского, М. Н. Щукиной, ЖОХ 30, 698 (1960); 31, 1501 (1961) (прим. перев.).

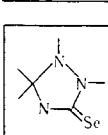
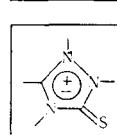
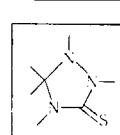
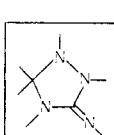
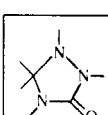
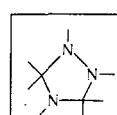
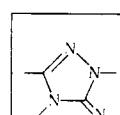
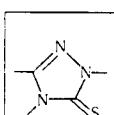
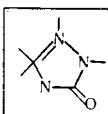
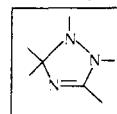
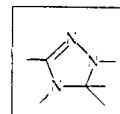
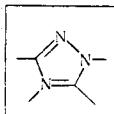
ТАБЛИЦА 2

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ,
ДОСТУПНЫЕ ЧЕРЕЗ 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ

1,2,3-триазолы и триазолины



1,2,4-триазолы, триазолины и триазолидины



Тетразолы и пентазолы

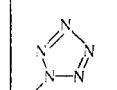
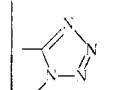
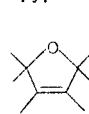
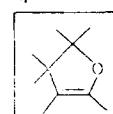
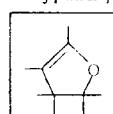
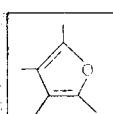


ТАБЛИЦА 3

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ,
ДОСТУПНЫЕ ЧЕРЕЗ 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ

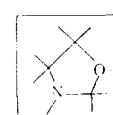
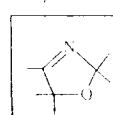
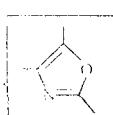
Фураны, дигидро- и тетрагидрофураны



1,3-глиоксоланы, 1,2,3- и 1,2,4-трионоксоланы



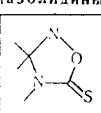
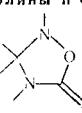
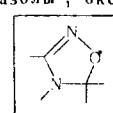
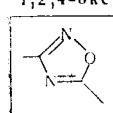
Оксазолы, оксазолины и оксазолидины



Изоксазолы, изоксазолины и изоксазолидины



1,2,4-оксадиазолы, оксадиазолины и оксадиазолидины



В предоставленное мне ограниченное время я успел изложить только несколько примеров 1,3-диполярного присоединения. Разрешите в заключение сделать быстрый обзор результатов.

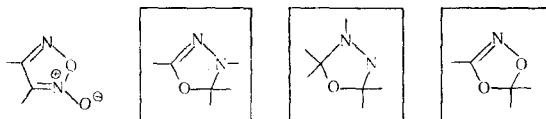
Получив более 900 анализов аддуктов, мои сотрудники и я завершили первое обозрение области 1,3-диполярного присоединения. Обзор доступных гетероциклов показывает, что кроме теоретического интереса, этот метод не бесполезен и с практической точки зрения.

В нескольких таблицах полученные гетероциклические системы расположены по числу и виду гетероатомов. Верхняя часть каждой структуры принадлежит 1,3-диполю и раскрывает принцип получения. Циклы, окруженные квадратами, до наших работ не были получены с применением этого метода.

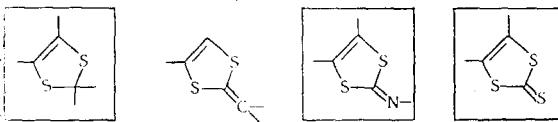
ТАБЛИЦА 4

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ,
ДОСТУПНЫЕ ЧЕРЕЗ 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ

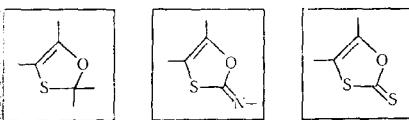
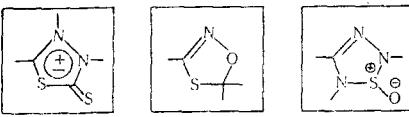
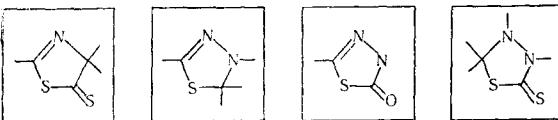
Фуроксаны, 1,3,4-оксациазолины,
оксациазолидины и 1,3,4-диоксазолы



1,3-дитиолы



1,3-оксатиолы

Тиазолины, 1,3,4-тиадиазолины, 1,4,2-оксатиазолы
и 1,2,4,5-тиатриазолы

В табл. 1 мы включили пирролы, пирролины и пирролидины. Там же представлены имидазолы и пиразолы разной степени насыщенности.

В табл. 2 представлены 1,2,3-триазолы, а также 1,2,4-триазолы, триазолины и триазолидины. Кроме тетразолов, последняя строка содержит пентазолы. Это ароматическое пентазольное кольцо, состоящее из пяти атомов азота, было получено в нашей лаборатории пять лет назад из бензодиазониевых солей и азид-аниона в специальных условиях²⁹. Су-

ществует кинетическое подтверждение того, что реакция его образования также является 1,3-диполярным присоединением³⁰.

В табл. 3 представлены производные фурана и кольца, содержащие два и три кислородных атома. В триоксоланах можно узнать озониды и их аналоги. Озонирование СС двойной связи является 1,3-диполярным присоединением. Оксазолы, изоксазолы и 1,2,4-оксадиазолы составляют остальную часть табл. 3.

Табл. 4 заключает обзор. За различными кольцами, содержащими атомы кислорода и азота (некоторые до сих пор не известны), следуют гетероциклы, содержащие серу, 1,3-дитиолы, 1,3-оксатиазолы и полностью гетероатомные кольца, содержащие атомы серы, азота и кислорода; многие из этих циклических систем были впервые получены в нашей работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ранние обзоры по этому вопросу: R. Huisgen, Naturwiss. Rundschau, **14**, 43 (1961); Proc. Chem. Soc., **1961**, 357.
2. E. Buchner, Ber., **21**, 2637 (1888); H. v. Rechmann, Ber., **27**, 1890 (1894); см. обзор R. Huisgen, Angew. Chem., **67**, 439 (1955).
3. A. Michael, J. prakt. Chem., (2), **48**, 94 (1893); O. Dimroth, G. Fester, Ber., **43**, 2219 (1910); L. Wolff, G. K. Grau, Lieb. Ann., **394**, 68 (1912).
4. E. Müller, W. Kreutzmann, Lieb. Ann., **512**, 264 (1934); E. Müller, D. Ludecke, Chem. Ber., **87**, 1887 (1954); **88**, 921 (1955).
5. R. Huisgen, M. Seidel, J. Sauer, J. W. McFarland, G. J. Wallbillich, Org. Chem., **24**, 892 (1959); R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich, H. Knupfer, Tetrahedron, **17**, 3 (1962).
6. G. Wallbillich, Диссертация, Мюнхенский университет, 1961.
7. J. G. Martin, R. K. Hill, Chem. Rev., **61**, 537 (1961).
8. K. Alder, G. Stein, H. Finzenhagen, Lieb. Ann., **485**, 211 (1931); K. Alder, G. Stein, W. Friedrichsen, Там же, **501**, 1 (1933).
9. N. Menschutkin, Ztschr. phys. Chem., **6**, 41 (1890); H. G. Grimm, H. Ruf, H. Wolff, Там же, **B13**, 301 (1931).
10. Неопубликованные результаты: R. Huisgen, H. J. Stangl, H. Wagenhofer, 1959.
11. J. D. Roberts, Chem. Ber., **94**, 273 (1961).
12. R. Huisgen, H. Stangl, H. J. Sturm, H. Wagenhofer, Angew. Chem., **73**, 170 (1961).
13. R. Huisgen, H. J. Sturm, H. Z. Wagenhofer, Naturforsch., **17b**, 202 (1962).
14. R. Huisgen, J. Sauer, M. Seidel, Chem. Ber., **94**, 253 (1961).
15. R. Huisgen, R. Grashey, M. Seidel, G. Wallbillich, H. Knupfer, R. Schmidt, Lieb. Ann. (в печати).
16. Неопубликованные результаты: R. Huisgen, M. Seidel, R. Grashey, H. Knupfer, 1959/62.
17. R. Huisgen, R. Fleischmann, A. Eckell, Tetrahedron Letters, **12**, 1 (1960).
18. R. Huisgen, A. Eckell, Там же, **12**, 5 (1960).
19. E. Schmitz, Chem. Ber., **91**, 1495 (1958).
20. R. Huisgen, R. Grashey, P. Laur, H. Leitermann, Angew. Chem., **72**, 416 (1960).
21. R. Grashey, K. Adelsberger, Там же, **74**, 292 (1962).
22. R. Huisgen, R. Grashey, R. Krischke, Tetrahedron Letters (в печати).
23. K. Bast. Диссертация, Мюнхенский университет, 1962.
24. R. Huisgen, R. Grashey, H. Gotthardt, R. Schmidt, Angew. Chem., **74**, 29 (1962).
25. R. Huisgen, H. Gotthardt, R. Grashey, Angew. Chem., **74**, 30 (1962).
26. G. Schroeter, Ber., **42**, 2336 (1909).
27. O. Süs, Lieb. Ann., **556**, 65, 85 (1944).
28. R. Huisgen, H. König, G. Binsch, H. J. Sturm, Angew. Chem., **73**, 368 (1961).
29. R. Huisgen, I. Ugi, Chem. Ber., **90**, 2914 (1957); см. обзор R. Huisgen, Angew. Chem., **72**, 359 (1960).
30. I. Ugi, Неопубликованные результаты