

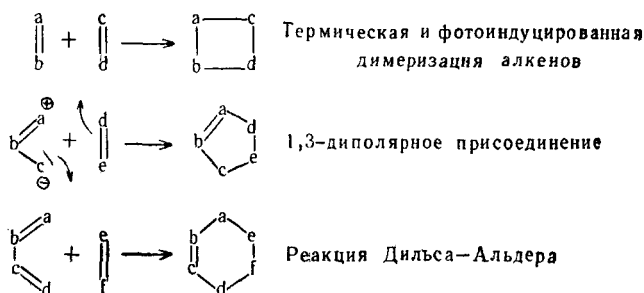
УДК 547.7

## СИНТЕЗЫ ЧЕРЕЗ 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ\*

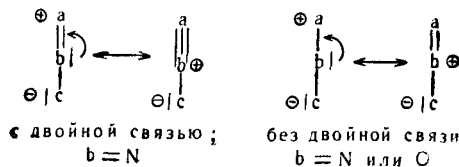
Р. Хьюзген

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.

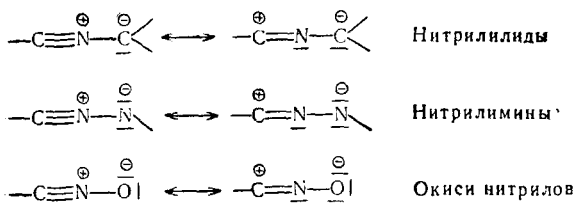
Термин «1,3-дипольное присоединение»<sup>1</sup> относится к взаимодействию 1,3-диполя  $\underline{a}-\underline{b}-\underline{c}$  с системой кратных связей, так называемым дипольрофилом, с образованием пятичленного кольца. Соединение  $\underline{a}-\underline{b}-\underline{c}$  с присутствующим на  $\underline{a}$  электронным секстетом и положительным зарядом, и неподеленной электронной парой на анионном центре  $\underline{c}$  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  $\underline{b}$  восполняет электронную недостаточность на атоме  $\underline{a}$  с образованием дополнительной связи. В этой полностью октетной структуре формальный положительный заряд локализован на атоме  $\underline{b}$ . 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.

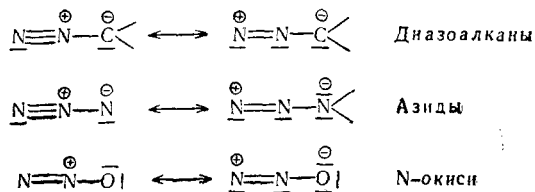
С другой стороны, мы можем представить развернутый 1,3-диполь без двойной связи между  $\underline{a}$  и  $\underline{b}$ . И опять-таки неподеленная электронная пара  $\underline{b}$  должна быть заимствована для стабилизации электрофильного центра. В первом периоде атомом  $\underline{b}$  может быть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

### ОКТЕТНО-СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ 1,3-ДИПОЛИ С ДВОЙНОЙ СВЯЗЬЮ

#### 1. Нитрильные бетанны



#### 2. Диазониновые бетанны

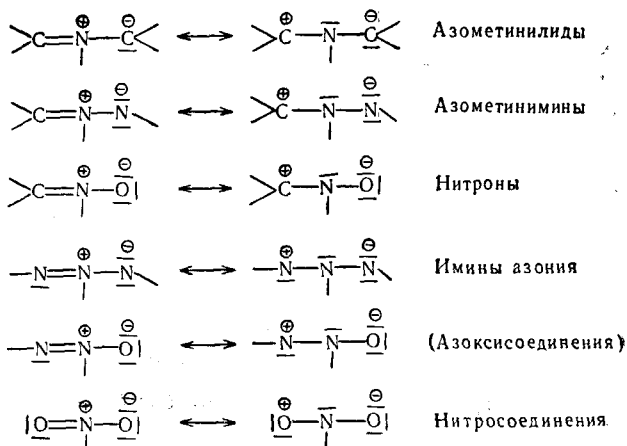


Шесть 1,3-систем с двойной связью, соответствующих нашей схеме, могут быть построены с участием атомов углерода, азота и кислорода. Центральным атомом в них является азот, и они классифицируются как нитрильные и диазониевые бетаины. Октетные формулы находятся слева, а вклад развернутых структур (в середине) 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-дипольные присоединения. В начале нашей работы первый класс был неизвестен, а второй описан недостаточно. Конечно, способность диазоалканов и азидов к присоединению была известна давно.

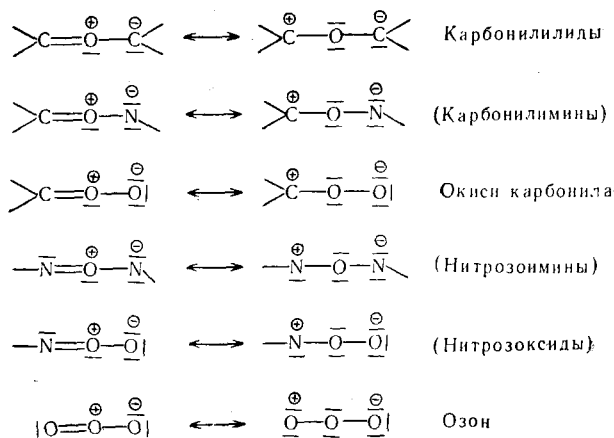
Благодаря тому, что как кислород, так и азот могут выполнять функции центрального атома, существует много классов 1,3-диполей, у которых отсутствует двойная связь в развернутой резонансной структуре. Опять-таки, полностью октетные структуры расположены слева, а мезомерные структуры, символизирующие двойственный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

### ОКТЕТНО-СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ 1,3-ДИПОЛИ БЕЗ ДВОЙНОЙ СВЯЗИ

#### 1. Центральный атом — азот



#### 2. Центральный атом — кислород

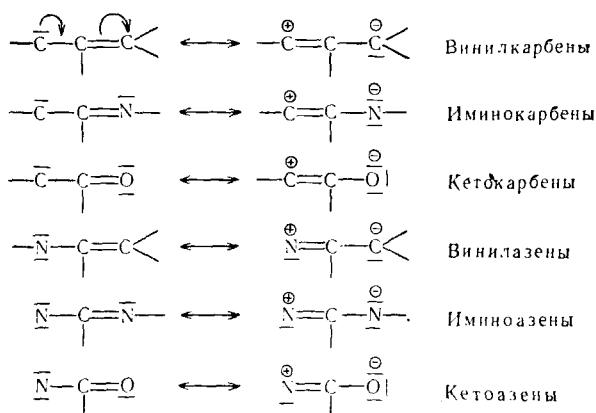


Начиная с азометинилидов, углеродные, азотные и кислородные атомы «спадают» в этой таблице до озона. Некоторые из этих 1,3-диполей были впервые синтезированы в нашей лаборатории. За исключением четырех систем в скобках, последние три из которых еще недоступны, все системы, приведенные в этом обзоре,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

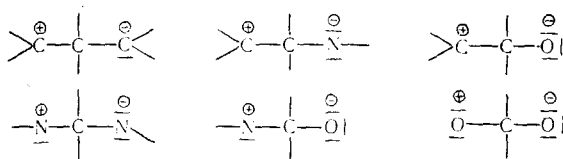
Некоторые из новых 1,3-диполей недостаточно устойчивы, чтобы их можно было выделить. В таких случаях дипольный реагент появляется только как короткоживущий промежуточный продукт, который может быть фиксирован подходящим дипольрофилом. Отвлекаясь от устойчивости 1,3-диполей, т. е. октетной стабилизации, 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) содержат 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-дипольные 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-дипольного присоединения.

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

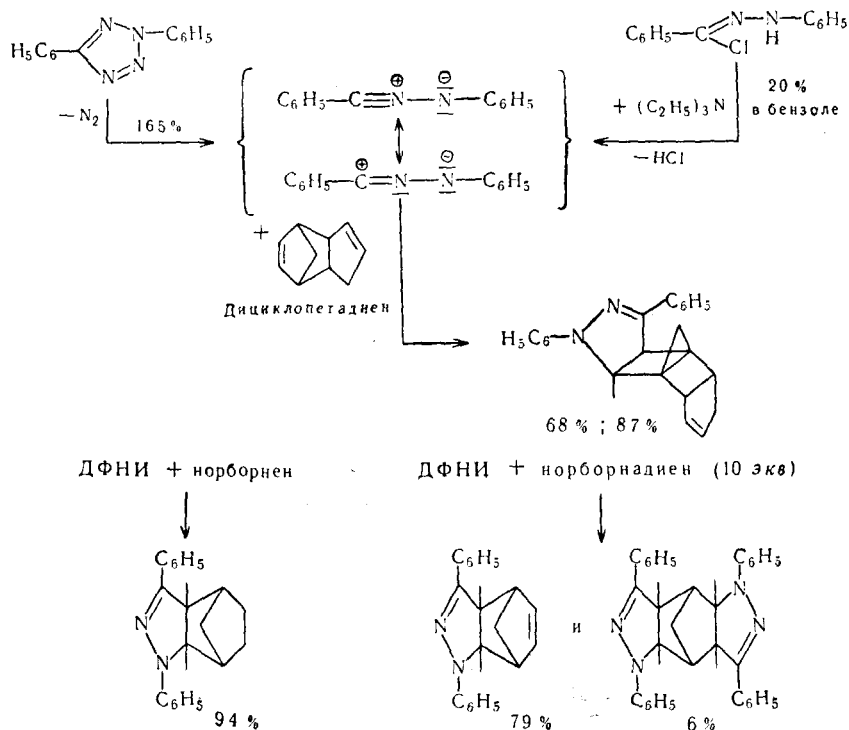
родственное соединение «изодиазометан» Мюллера было описано в литературе <sup>4</sup>. Циклоприсоединения изодиазометана неизвестны.

Мой сотрудник Зайдель открыл общий способ синтеза нитрилиминов при термоллизе 2,5-дизамещенных тетразолов <sup>5</sup>. При температуре выше 150° из ароматического ядра 2,5-дифенилтетразола выделяется молекула азота. Остаток считают дифенилнитриламином, для которого может быть изображена одна секстетная и одна октетная структура. Дифенилнитрилимин — относительно короткоживущий промежуточный продукт. Однако он может быть захвачен различными дипольрофилами 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 бензфенилгидразидхлорида (БФГ)



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

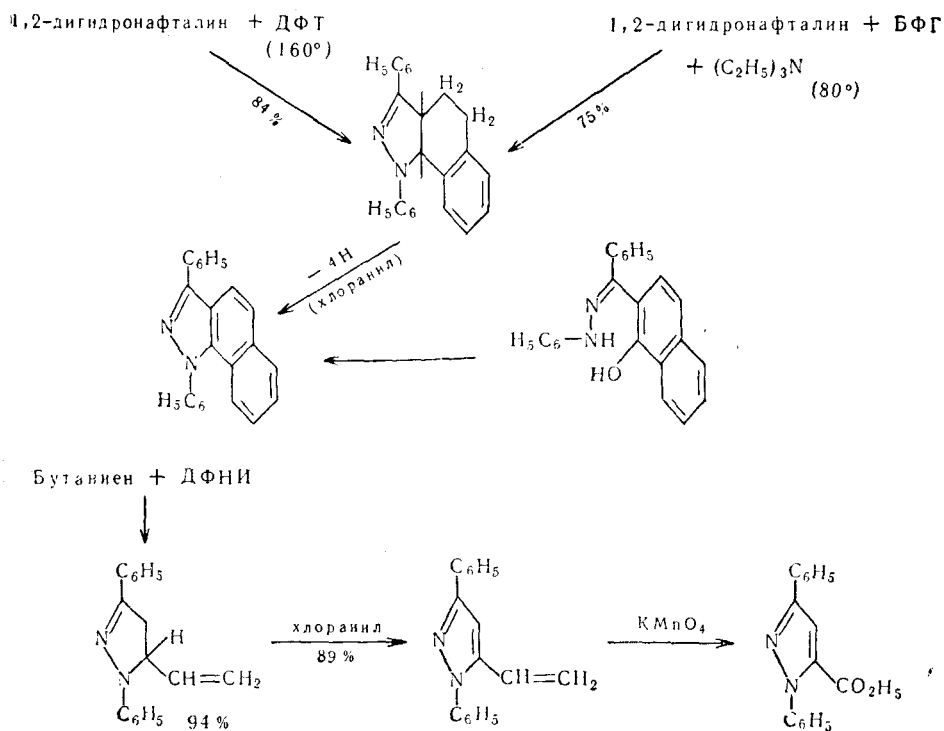
фосфора. При обработке его третичным амином выделяется дифенилнитрилимин даже при 20°. В присутствии дициклопентадиена в бензольном растворе Вальбилюх<sup>5</sup> было получено 87% кристаллического экзо-аддукта. Другие полученные пиразолины и их выходы приведены на схеме. Нордборнен захватывает дифенилнитрилимин на 94%. Норборнаднен 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-дигидронафталина 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-дифенилпиразол-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

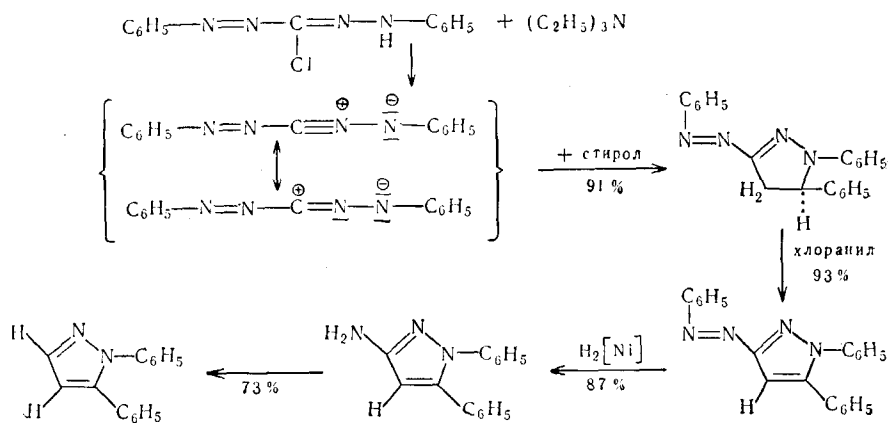


Нужно ли говорить о том, что дегидрогалогенирование гидразидгалогенидов предлагает синтетический путь с широким выбором замещенных нитрилиминов, кроме дифенильных производных? Я ограничу обсуждение любопытным примером в высшей степени симметричного, вероятно, делокализованного нитрилимина, полученного из дифенилхлороформазана. Он взаимодействует со стирилом, образуя с выходом 91% 3-фенилазо-1,5-дифенил- $\Delta^2$ -пиразолин<sup>6</sup>. Ароматизация и восстановительное расщепление подтверждают эту структуру.

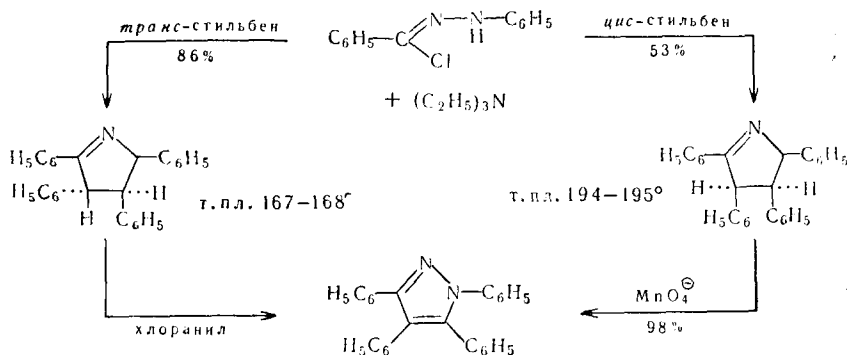
Я описал механизм 1,3-диполярного присоединения как циклический электронный перенос с одновременным образованием двух новых связей. Если замыкание цикла идет синхронно, то при 1,3-диполярном присоединении, так же как и в родственной реакции Дильса — Альдера<sup>7</sup>, можно ожидать стереоселективного *цис*-присоединения. В реакции дифенилнитрилимина с *цис*- и *транс*-стильбеном действительно образуются диастереомерные пиразолины, которые при дегидрировании дают один и тот же тетрафенилпиразол<sup>5</sup>. Это четко выраженное *цис*-присоединение исключает промежуточный продукт, в котором С—С-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-хлороформазана

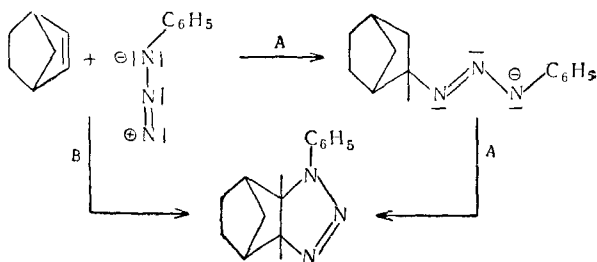


### Стереоселективное *цис*-присоединение дифенилнитрилимина



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 бициклопентена, присоединяет фенилазид очень быстро, образуя триазилины; эта реакция была описана в 1931 г. Альдером и Штайном<sup>8</sup>.

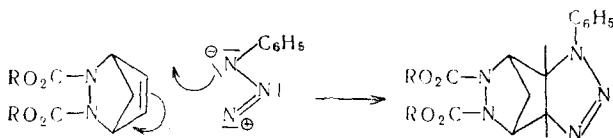
#### ПРИСОЕДИНЕНИЕ ФЕНИЛАЗИДА К НАПРЯЖЕННОЙ ДВОЙНОЙ СВЯЗИ



Теперь сравним двухстадийный механизм А, инициированный электрофильной атакой органического азиды, 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-иона<sup>9</sup>. 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 в В<sup>10</sup>.

#### ЗАВИСИМОСТЬ СКОРОСТИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ОТ РАСТВОРИТЕЛЯ

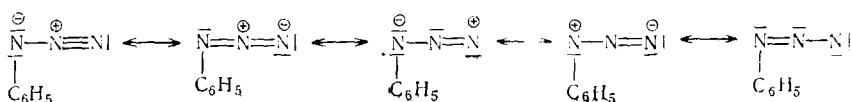


Растворитель	$10^4 k_2$ (л/моль·сек)	Диэлектри- ческая по- стоянная
Циклогексан	2,75	2,0
Диоксан	2,10	2,2
Бензол	1,90	2,3
Этанол	1,67	24,3
Ацетонитрил	1,50	36,7



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 «стержнообразный» органический азид с линейной азотной цепью должен изгибаться в процессе активации, для того чтобы войти в контакт с  $\pi$ -связью алкена. Расчеты Робертса по методу ЛКАО показывают, что для искривления линейной структуры требуется относительно небольшая энергия <sup>11</sup>.


#### СТРУКТУРА ФЕНИАЗИДА (ДИПОЛЬНЫЙ МОМЕНТ 1,6D)



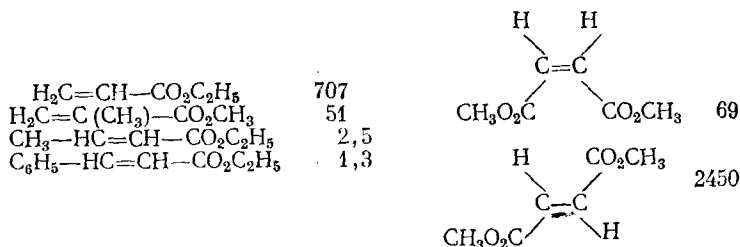
Это отступление от темы следует продолжить несколько дальше. Многоцентровые процессы требуют высокой ориентации компонентов в переходном состоянии, что обычно обнаруживается в больших отрицательных энтропиях активации и небольших энтальпиях активации. Это, действительно, имеет место в кинетических характеристиках различных циклоприсоединений дифенилдиазометана, измеренных Штурмом и Вагенхофером <sup>12</sup>.

#### КИНЕТИКА 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ ДИФЕНИЛДИАЗОМЕТАНА (ДФДМ)

$$\left\{ \begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 \\ \text{H}_5\text{C}_6 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \ominus \\ \oplus \end{array} \text{N} \equiv \text{N} \right\} \longleftrightarrow \left\{ \begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 \\ \text{H}_5\text{C}_6 \end{array} \text{C} = \text{N} = \text{N} \right\} \longrightarrow \left\{ \begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 \\ \text{H}_5\text{C}_6 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \ominus \\ \oplus \end{array} \text{N} = \text{N} \right\}$$

ДФДМ	+ $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{HC} - \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	+ $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O}_2\text{C} - \text{CH} \\ \text{HC} = \text{CO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	+ 
$\Delta H^\ddagger$ (ккал.)	8,1	8,5	13
$\Delta S^\ddagger$ (э.е.)	-42	-39	-33

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



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

нение реагирует всегда быстрее. Ван-дер-ваальсово сжатие *цис*-заместителей увеличивается, когда в течение процесса активации углы связей сжимаются от  $120^\circ$  до углов тетраэдра, что вызывает увеличение энергии активации и делает отношение скоростей *цис-транс*-присоединения важным фактором при синхронном присоединении<sup>13</sup>.

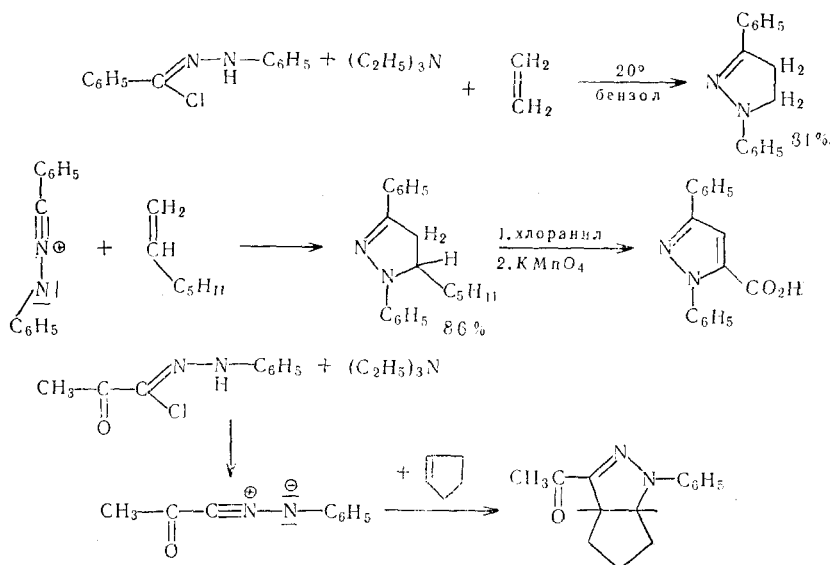
Теперь следует вернуться к дифенилнитрилимину и обратить особое внимание на явления ориентации. Присоединение анилина, фенола или тиофенола всегда происходит так, что нуклеофильный остаток оказывается присоединенным к углероду, а протон к азоту<sup>14</sup>. Ожидаемое направление присоединения этилакрилата — азот нитрилимина, которое должно быть фиксировано в электронодефицитном  $\beta$ -положении незамещенного эфира, — не реализуется. Продукт присоединения в противоположном направлении был выделен с выходом 85%<sup>5</sup>.

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 дипольрофильному 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  $\text{CH}_2$ -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.

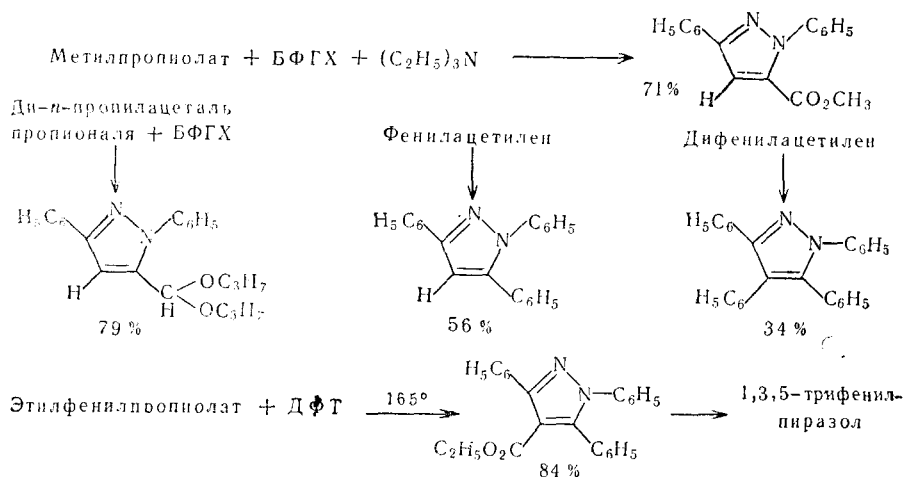
### 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ ДИФЕНИЛНИТРИЛИМИНА

#### И С-АЦЕТИЛ-N-ФЕНИЛНИТРИЛИМИНА К НЕСОПРЯЖЕННЫМ ОЛЕФИНАМ

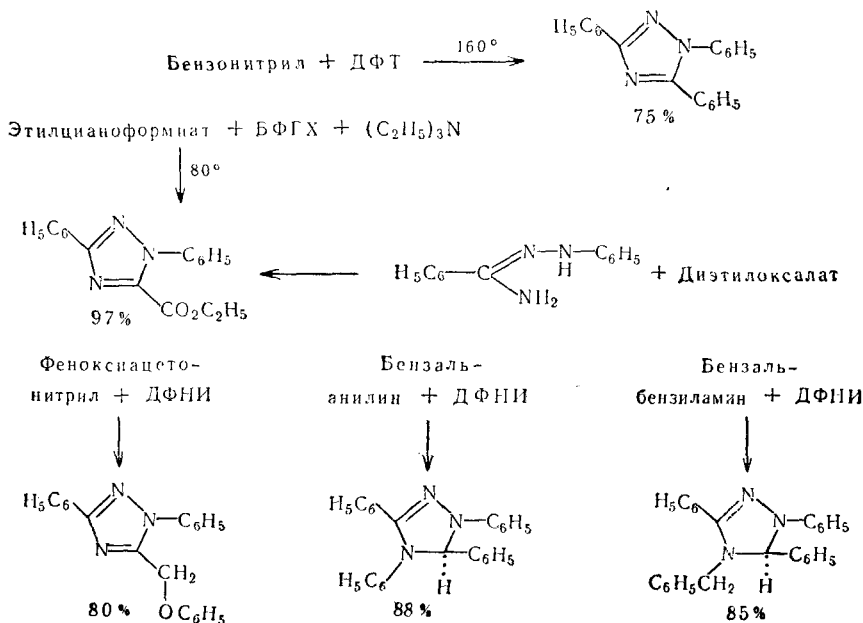


Любой тип сопряжения увеличивает дипольрофильную активность двойной углерод-углеродной связи, хотя потеря энергии сопряжения при присоединении невыгодна. Мы приписываем это явление главным образом высокой полярности сопряженных систем. Имеется возможность присоединения очень активного дифенилнитрилимина 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- $\Delta^2$ -пиразолиндикарбоновой кислоты с выходом 99%<sup>5</sup>.

### 1,3-ПРИСОЕДИНЕНИЕ ДИФЕНИЛНИТРИЛИМИНА К АЛКИНАМ



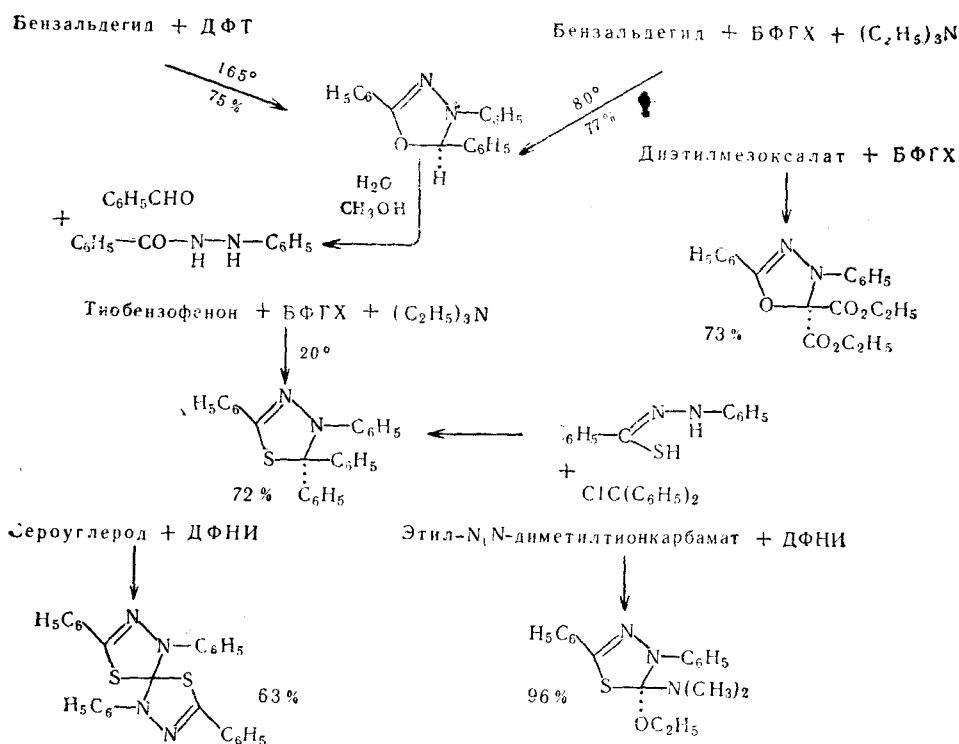
### 1,3-ПРИСОЕДИНЕНИЕ ДИФЕНИЛНИТРИЛИМИНА К НИТРИЛАМ И АЗОМЕТИНАМ



В то время как присоединение нитрилиминов к алкенам ведет к  $\Delta^2$ -пиразолинам, ароматическая система пиразола получается при соединении с алкинами<sup>5</sup>. Примеры, приведенные выше в таблице (все с подтвержденной структурой) не оставляют сомнения в том, что стерический эффект преобладает над электронным. Монозамещенные ацетилены превращаются в 5-замещенные пиразолы без исключений. Единственное исключение представляет этилфенилпропионат — 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 термоллизе 2,5-дифенилтетразола в бензонитриле может быть выделено 75% 1,3,5-трифенил-1,2,4-триазола<sup>15</sup>.  $C-N$  тройная связь в этилцианоформате 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 бензальбензиламина<sup>16</sup>.

### 1,3-ПРИСОЕДИНЕНИЕ ДИФЕНИЛНИТРИЛИМИНА К ДВОЙНЫМ СВЯЗЯМ $CO$ И $CS$



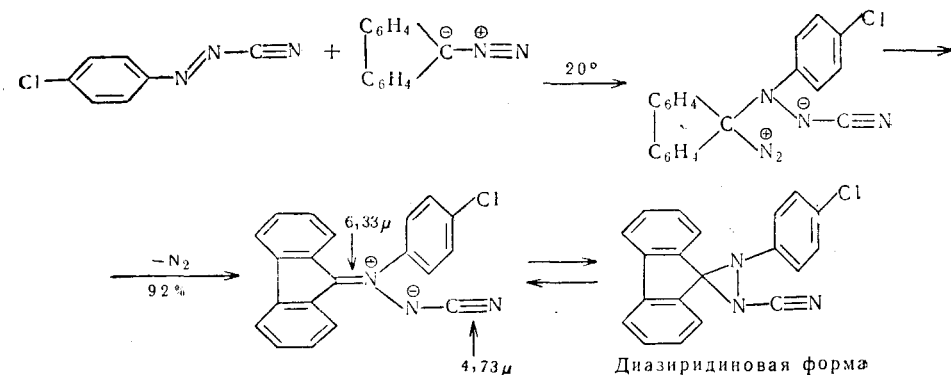
С удивительной легкостью нитрилимины реагируют даже с карбонильной группой. Аддукт дифенилнитрилимина и бензальдегида — производное до сих пор неопisanного ряда 1,3,4-оксадиазолина. Как  $\alpha$ -аминоэфир он претерпевает в кипящем водном метаноле гидролитическое расщепление кольца. Присоединение к кетонной группе диетилмезоксала-



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-дипольного присоединения. Теперь рассмотрим различные дипольные реагенты.

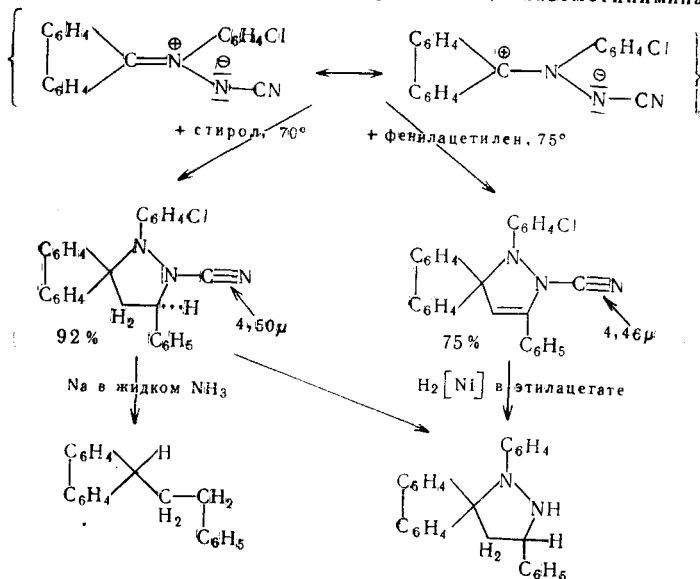
Первый путь к серии стабильных азометиниминов был открыт в нашей лаборатории при обработке ароматических диазоцианидов диазоалканами. За электрофильной атакой *p*-хлорбензодиазоцианида на нуклеофильный центр, например диазофлуорена, следует выделение азота. Оранжево-красному кристаллическому продукту, изолированному Флейшманом с выходом 92%, была правильно приписана формула азометинимина с открытой цепью<sup>17</sup>. Она подтверждается реакциями разло-

#### АЗОМЕТНИМИНЫ ИЗ АРИЛДИАЗОЦИАНИДОВ И ДИАЗОАЛКАНОВ



#### 1,3-ПРИСОЕДИНЕНИЕ АЗОМЕТНИМИНОВ

Реакции С-бифенилен- $N^{\alpha}$ -*p*-хлорфенил- $N^{\beta}$ -цианазометинимина

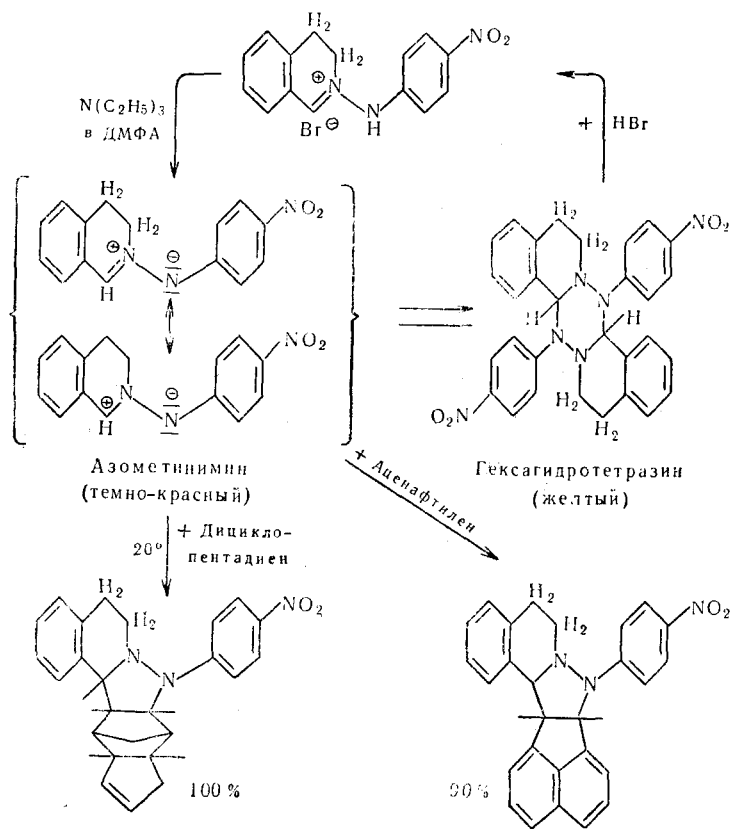


жения и дипольным моментом 6,1 D, тем более, что его электронные и колебательные спектры несовместимы с формулой диазиридина. Поглощение нитрильной группы в ИК области при 4,73 м среди моделей, подвергавшихся сравнению, было найдено только у аниона арилцианамид.

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 жидком 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 циангруппы<sup>18</sup>.

### АЗОМЕТИНИМИНЫ РЯДА 3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНА

Присоединение к напряженной двойной связи



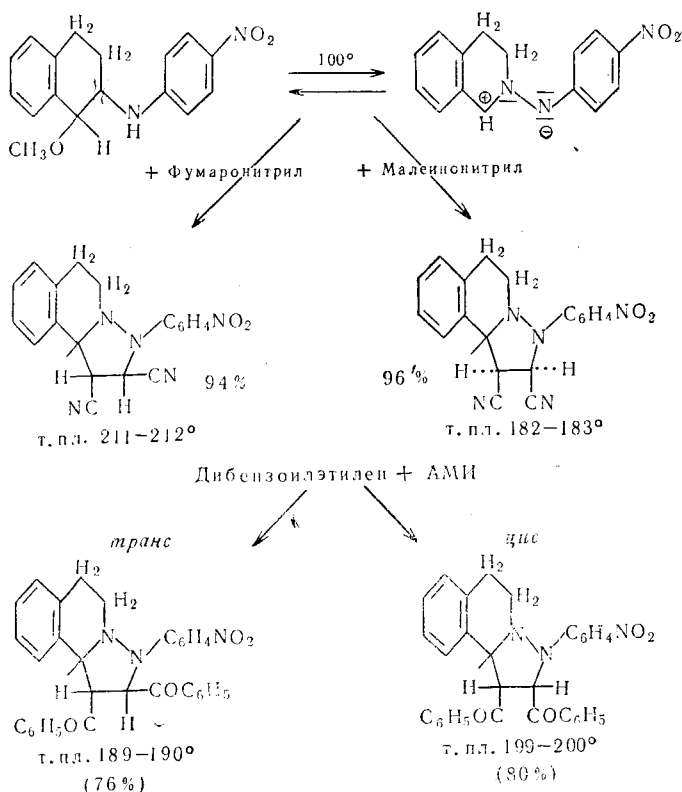
Для получения большого количества более реакционноспособных азометиниминов было использовано отщепление протона от гидразониевых солей ряда 3,4-дигидроизохинолина<sup>19</sup>. Эти соли можно представить как продукты внутримолекулярного алкилирования гидразонов альдегидов. При обработке третичным амином выделяется темно-красный азометинимин, ко-

торый гладко присоединяется к самым разнообразным диполярофилам, как наблюдал Грашей<sup>20</sup>. Дидициклопентадиен 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.

Что происходит с подобным азометинимином в отсутствии диполярофила? Происходит димеризация с осаждением желтых кристаллов гексагидротетразина. Существование обратимого термохромизма при 50—80° указывает на подвижное равновесие с мономерным цвтер-ионом. Гексагидротетразин устойчив и является удобным источником азометинимин-ионов 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-



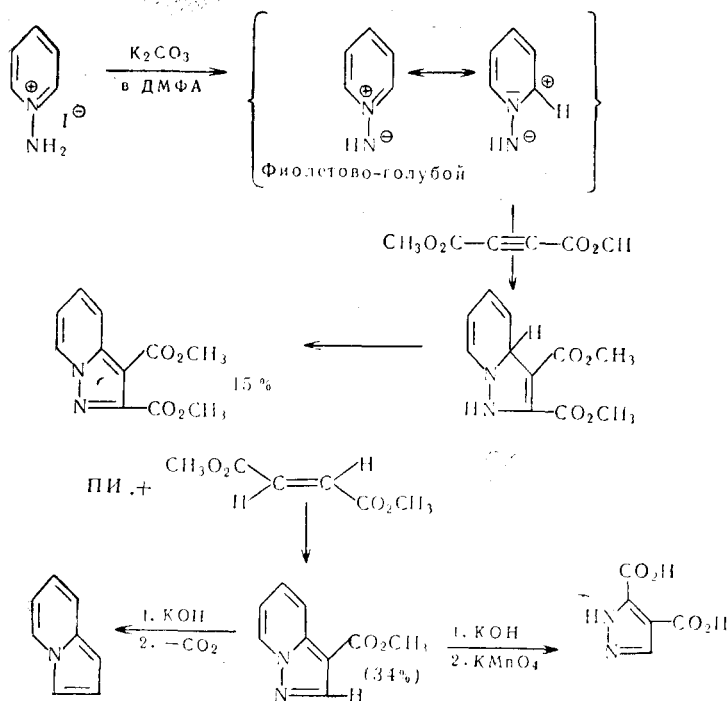
лей. Когда *p*-нитропроизводное нагревают с динитрилами фумаровой или малеиновой кислот, получают диастереомерные аддукты с выходами 94 и, соответственно, 96%. Как и выше, происходит *цис*-присоединение; дибензоилэтилены представляют собой второй пример.

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

Мой сотрудник Грашей провел присоединение азотетраиминов ряда 3,4-дигидроизохинолина ко многим нитрилам, тиоцианатам, основаниям Шиффа, карбодиимидам, изоцианатам, изотиоцианатам, альдегидам, кетонам и соединениям, содержащим двойные связи  $C=S$ <sup>21</sup> (см. стр. 165).

Движущая сила 1,3-диполярного присоединения становится ясной при рассмотрении поведения азотетраиминов с двойной связью  $C=N$  в ароматическом ядре. При депротонировании *N*-аминопиридиновый ион превращается в цвиттерионный пиридинимин, который в одной из многочисленных резонансных структур представляется как азотетраимин. 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  $\alpha$ -углеродный атом. Продукты, которые выделил Кришке, были вторичными продуктами редокс-реакции с диметилацетилендикарбоксилатом. Это — эфир азапирроколиндикарбоновой кислоты и диметилфумарат<sup>22</sup>.

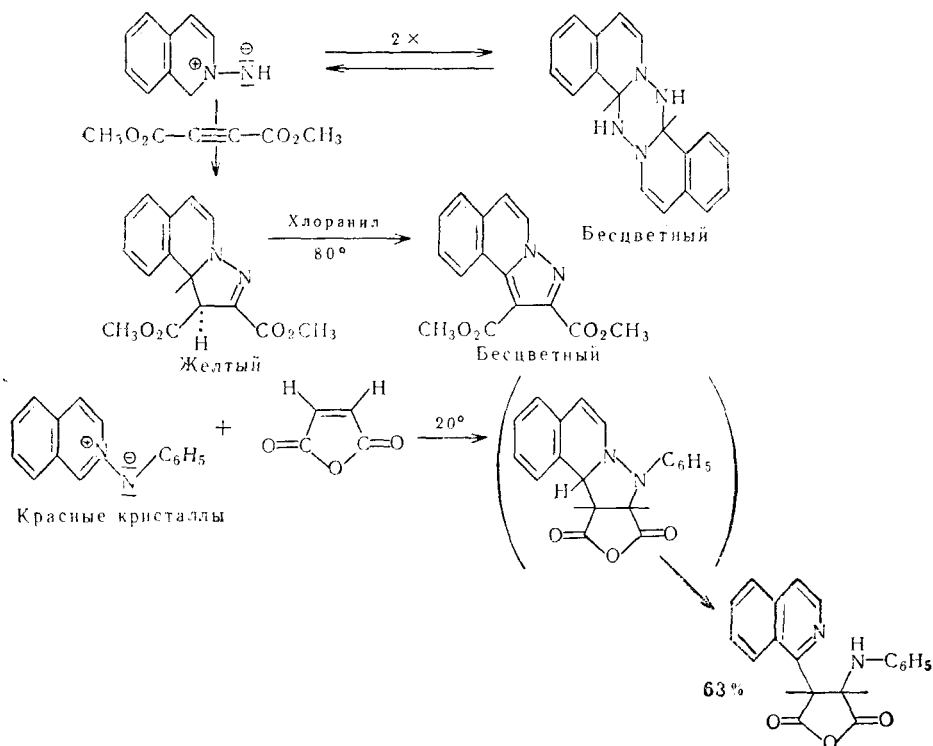
#### ПИРИДИНИМИНЫ (ПИ) КАК АЗОТЕТРАМИНЫ С АРОМАТИЧЕСКОЙ $C=N$ -СВЯЗЬЮ



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.

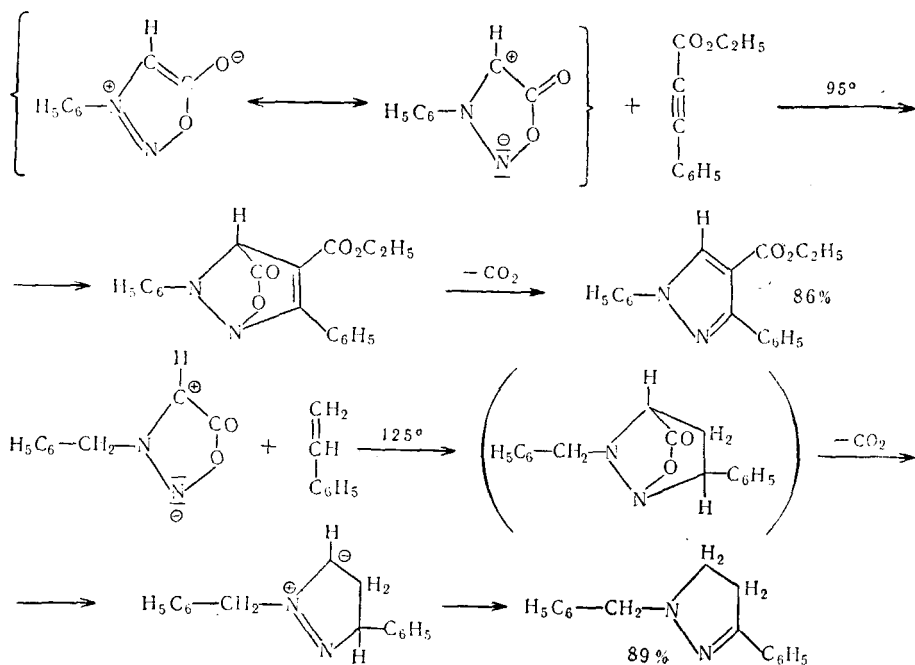
Аналогичные хиолин- и изохиолинимины не стабильны в мономерной форме и димеризуются в бесцветные гексагидротетразины, неароматические во всех трех гетероциклах. Мы объясняем их быстрое 1,3-присоединение малой равновесной концентрацией мономерного имина. При соединении изохиолинимина с эфиром ацетилендикарбоновой кислоты первичный аддукт был выделен с выходом 75%. В соответствии с ИК спектром, желтые кристаллы были не енгидразином, а скорее гидразоном. Дегидрирование хлоранилом дало бензаопирроколиновое производное<sup>22</sup>.

### 1,3-ПРИСОЕДИНЕНИЕ К ИЗОХИОЛИНИМИНАМ



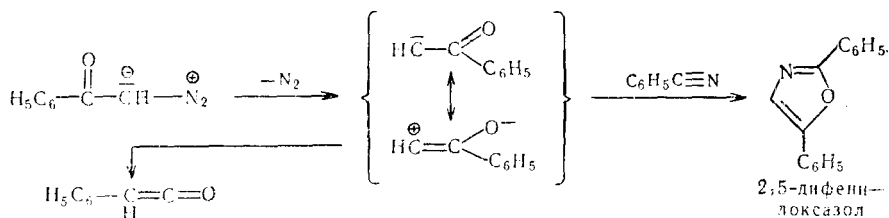
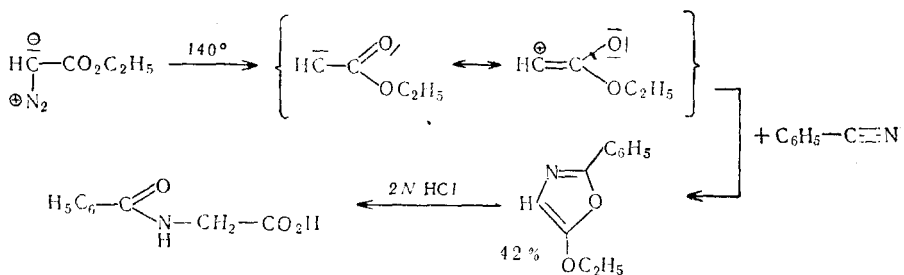
В противоположность N-арилазаметиниминам 3,4-дигидроизохиолинового ряда, имины, производные полностью ароматических изохиолинов, изолированы в виде темно-красных кристаллов. Часто первичные 1,3-аддукты стабилизируются реароматизацией. В примере с аддуктом малеинового ангидрида это достигается разрывом N—N связи и сопутствующим переносом протона<sup>23</sup>.

**СИДНОНЫ КАК АЗОМЕНИМИНЫ**  
**1,3-ПРИСОЕДИНЕНИЯ К АЛКИНАМ И АЛКЕНАМ**



**КЕТОКАРБЕНЫ КАК 1,3-ДИПОЛИ**

**Взаимодействие этилдиазоацетата с нитрилами**



Катализатор	2,5-дифениллоксазол
Нет	0,4 %
Порошок меди	16
Цианид меди	17

Сидноны — цвиттерионные ароматические гетероциклы, которые легко получают из  $\alpha$ -нитроаминокислот. 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  $\text{CO}_2$ . 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  $\text{CO}_2$ <sup>24</sup>.

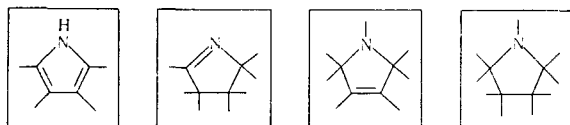
За присоединением к стирулу N-бензилсиднона также следует выделение двуокиси углерода. При этом образуется новый цвиттерионный промежуточный продукт, который с миграцией протона изомеризуется, давая с 89%-ным выходом  $\Delta^2$ -пиразолин<sup>25</sup>.

1,3-Диполярное присоединение сиднонов сопровождалось неожиданными вторичными реакциями, открытыми Готхардом. Хотя аддукт диметилфумарата и N-фенилсиднона может изомеризоваться в  $\Delta^2$ -пиразолин, после выделения  $\text{CO}_2$  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%<sup>28</sup>.

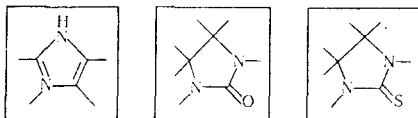
ТАБЛИЦА 1

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ,  
ДОСТУПНЫЕ ЧЕРЕЗ 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ

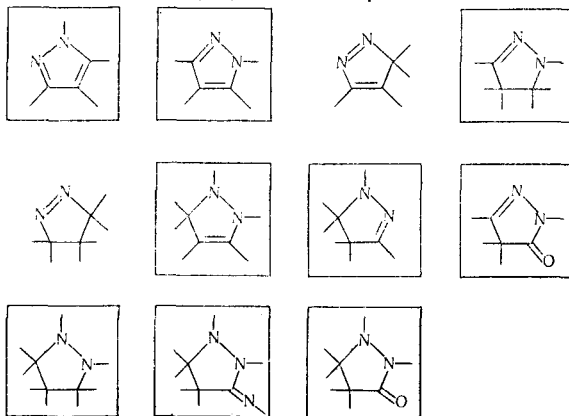
Пирролы, пирролины и пирролидины



Имидазолы и имидазолины



Пиразолы, пиразолины и пиразолидины

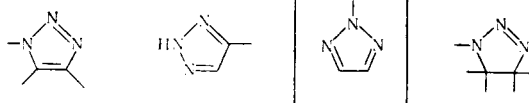


\* Впервые сидноны как 1,3-диполярные реагенты использованы в работах Б. Ф. Васильевой, В. Г. Яшунского, М. Н. Щукиной, ЖОХ 30, 698 (1960); 31, 1501 (1961) (прим. перев.).

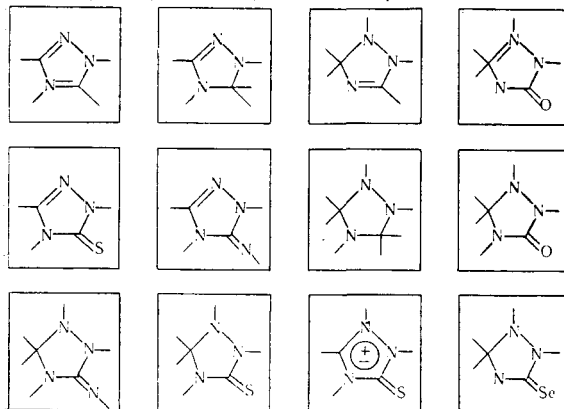
ТАБЛИЦА 2

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ,  
ДОСТУПНЫЕ ЧЕРЕЗ 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ

## 1,2,3-триазолы и триазилины



## 1,2,4-триазолы, триазилины и триазилидины



## Тетразолы и пентазолы

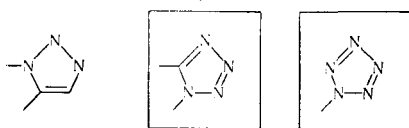
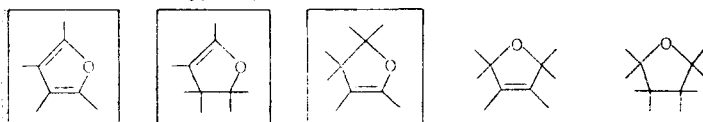


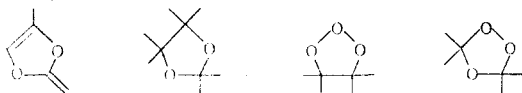
ТАБЛИЦА 3

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ,  
ДОСТУПНЫЕ ЧЕРЕЗ 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ

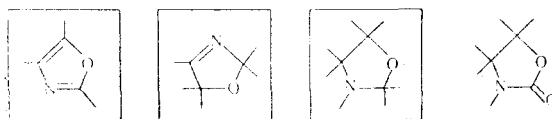
## Фураны, дигидро- и тетрагидрофураны



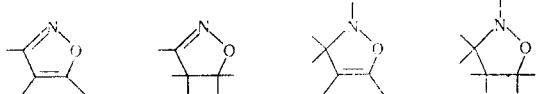
## 1,3-диоксоланы, 1,2,3- и 1,2,4-триоксоланы



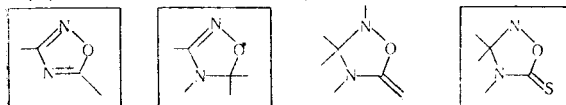
## Оксазолы, оксазолины и оксазолидины



## Изоксазолы, изоксазолины и изоксазолидины



## 1,2,4-оксадиазола, 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.

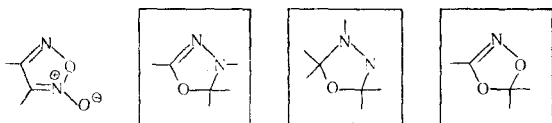
Получив более 900 анализов аддуктов, мои сотрудники и я завершили первое обозрение области 1,3-диполярного присоединения. Обзор доступных гетероциклов показывает, что кроме теоретического интереса, этот метод не бесполезен и с препаративной точки зрения.

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.

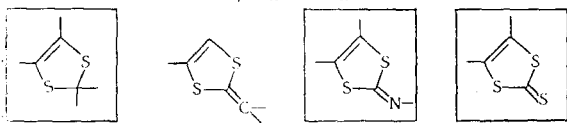
ТАБЛИЦА 4

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ,  
ДОСТУПНЫЕ ЧЕРЕЗ 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ

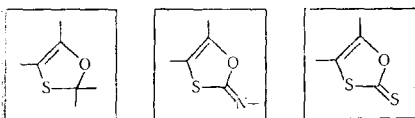
Фуросаны, 1,3,4-оксадиазолины,  
оксадиазолидины и 1,3,4-диоксазолы



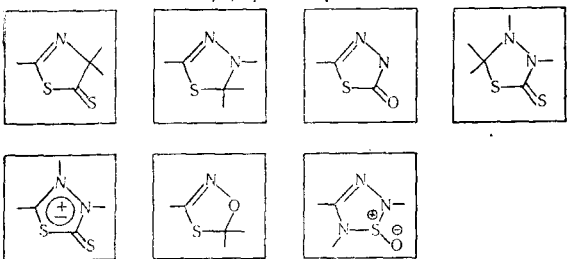
1,3-дитиолы



1,3-оксаттиолы



Тиазолы, 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 бензолдiazониевых солей и азид-аниона в специальных условиях<sup>29</sup>. Су-

существует кинетическое подтверждение того, что реакция его образования также является 1,3-диполярным присоединением<sup>30</sup>.

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 включает 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. Pechmann, *Ber.*, **27**, 1890 (1894); ср. 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. Ludsteck, *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. Knapfer, *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. Menshutkin, *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. Knapfer, R. Schmidt, *Lieb. Ann.* (в печати).
16. Неопубликованные результаты: R. Huisgen, M. Seidel, R. Grashey, H. Knapfer, 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. Süss, *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); ср. обзор R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **72**, 359 (1960).
30. I. Ugi, Неопубликованные результаты

Ин-т органической химии  
Мюнхенского университета