

УДК 547.314 + 547.33 + 547.37

**СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ВИНИЛАЦЕТИЛЕНОВ
ИЛИ ДИАЦЕТИЛЕНОВ И АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
БИНУКЛЕОФИЛОВ**

Маретина И. А., Цилько А. Е., Зайченко Ю. А.

Обобщены данные о реакционной способности ацетиленов, замещенных сопряженными донорами или акцепторами, в реакциях гетероциклизации с азотсодержащими бинуклеофилами. Проанализированы закономерности влияния строения ацетиленового компонента на характер взаимодействия. Обсуждены особенности ориентации внутримолекулярной и межмолекулярной нуклеофильной атаки.

Библиография — 96 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1252
II. Циклизация в кислых средах с участием сопряженных ацетиленов	1253
III. Гетероциклизация ацетиленов, замещенных сопряженными донорами, в условиях прямой нуклеофильной атаки	1258
IV. Направление превращений ацетиленов, замещенных сопряженными акцепторами, в реакциях сmono- и бинуклеофилами	1262

I. ВВЕДЕНИЕ

Ацетиленовые соединения все более широко вовлекаются в реакции, приводящие к гетероциклам. В химии ацетиленов получили широкое распространение такие процессы, как 1,3-диполярное циклоприсоединение, внутримолекулярная циклизация, циклизация путем двукратной атаки ацетиленовой связи и другие [1]. Интенсивное развитие этого направления объясняется выявившимися в ходе исследования широкими возможностями, связанными со специфической реакционной способностью тройной связи в реакциях нуклеофильного присоединения.

Общеизвестен синтез пяти- и шестичленных гетероциклов из 1,3-дифункциональных соединений, содержащих карбонильные группы. Эти данные обобщены в серии монографий [2—4], а также в ряде обзоров (см., например, [5]).

В последние годы появилось значительное количество работ, показавших, что при построении гетероциклических соединений трехуглеродные фрагменты могут быть сформированы на основе реакций сопряженных алкенинов или алкадинов с бинуклеофилами. Ориентация межмолекулярной нуклеофильной атаки замещенных ацетиленов с участием мононуклеофилов обсуждена в ряде монографий [1, 6] и обзоров [7—9].

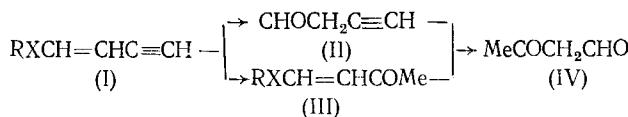
В данном обзоре показано, что участие сопряженных систем в построении гетероциклов носит общий характер, причем пути формирова-

ния циклов при использовании непредельных сопряженных систем и 1,3-дифункциональных соединений, содержащих карбонильные группы, различны. В первую очередь в обзоре рассматриваются катализируемые кислотами реакции замещенных сопряженными донорами ацетиленов с производными гидразина, гидроксиламина и гуанидина, приводящие к синтезу пиразолов, изоксазолов и пиrimидинов. Затем обобщены сведения о реакциях тех же ацетиленов в условиях прямой нуклеофильной атаки, приводящие к пиrimидинам и пиридинам. И, наконец, приводятся данные по реакциям с бинуклеофилами ацетиленов, замещенных акцепторами — этинильными остатками.

II. ЦИКЛИЗАЦИЯ В КИСЛЫХ СРЕДАХ С УЧАСТИЕМ СОПРЯЖЕННЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

Наибольшее значение в синтезе гетероциклов имеют реакции бинуклеофилов с содержащими сопряженные доноры ацетиленами, — 1-гетеро-1-алкен-3-инами (I) в кислых средах по механизму, отличному от механизма циклизации 1,3-дикарбонильных соединений. В основе этого механизма лежат превращения протонированной формы ацетиленового соединения.

Соединения типа (I) в кислой среде могут вступать в реакции гидролиза и (или) гидратации [10—12].



Поэтому гетероциклические системы могут в принципе возникать в результате взаимодействия азотистого основания как с протонированной формой исходного соединения, так и с продуктами его гидролиза или гидратации.

1. Протонирование ацетиленов, замещенных сопряженными донорами

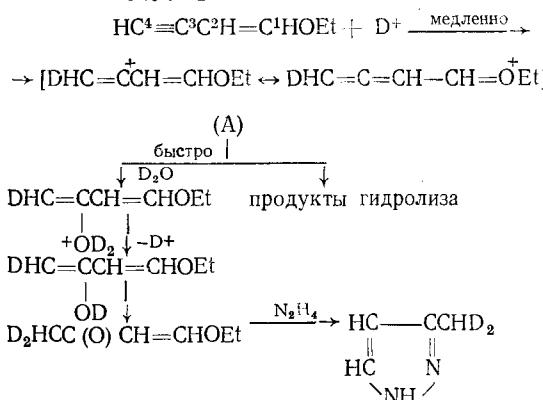
По данным работ [10, 12], кислотный гидролиз 1-алкокси-1-алкен-3-ионов приводит к образованию β -ацетиленовых альдегидов, однако авторы не приводят доказательств строения продуктов гидролиза. Кислотный гидролиз «обычных» простых виниловых эфиров [13—16] протекает на пять порядков быстрее, чем гидролиз 1-алкокси-1-бутилен-3-ионов [17—19]. Это обстоятельство трактуется как доказательство изменения механизма реакции [17], причем полному гидролизу предшествует гидратация тройной связи, с последующим расщеплением до ацетоуксусного альдегида. На примере замещенных ениновых эфиров с использованием метода ПМР показано [20, 21] направление протонирования сопряженной системы в реакциях гидролиза.

Изучение кинетики гидратации 1-алкокси-1-бутилен-3-ионов показало [22], что скорость реакции определяется протонированием атома C(4) с образованием сопряженного карбкатиона (A), который на последующих быстрых стадиях атакуется молекулой воды. В пользу этого свидетельствует величина изотопного эффекта ($k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}}=2,9$); кроме того, низкая энтропия активации процесса гидратации ($\Delta S=6,72$ Дж/моль·град

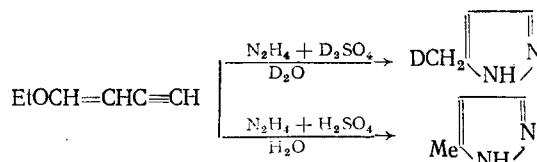
[18]) доказывает, что в переходном состоянии скорость определяющей стадии процесса вода прочно не связана (концепция Тафта [23, 24]).

По-видимому, общей стадией для гидролиза [20, 21] и гидратации [22] соединений $\text{RO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CR}$ является протонирование системы по атому C(4) и образование мезомерного катиона типа (A); дальнейшие пути превращения катиона определяются взаимодействием с электрофильным центром C(1) (гидролиз) или C(3) (гидратация); см. схему 1.

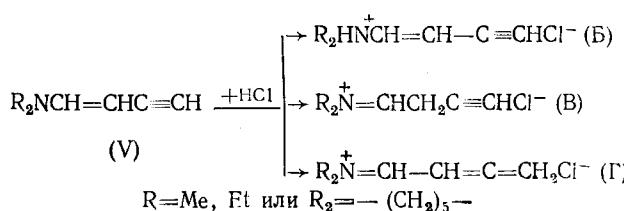
Схема 1



При введении в реакционную среду азотсодержащего основания (гидразин) выделен продукт прямого взаимодействия с сопряженным карбкатионом [22], что доказывает возможность прямой циклизации путем атаки электрофильного центра C(1) или C(3) более сильным нуклеофилом.



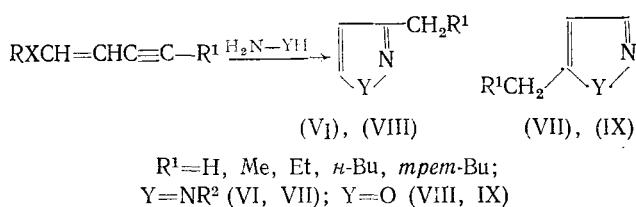
Алкиниленамины в реакциях гетероциклизации проявляют большую реакционную способность по сравнению с серу- и кислородсодержащими аналогами. Повышенная активность электрофильного центра C(1) в этом случае объясняется строением и свойствами протонированной формы, образующейся в условиях циклизации [25]. При протонировании третичных аминов (V) из трех возможных типов солей сначала образуется соль (Б), которая быстро превращается путем прототропной перегруппировки в соль (Г).



Алленовое строение иммониевой соли (Γ) подтверждено при изучении продуктов меркурирования этих аминов методами ИК- и УФ-спектроскопии [25]. Данные [26, 27] по протонированию и меркурированию аминов подтверждают иммониевое строение продуктов протонирования аминов винилацетиленового ряда. При атаке соли нуклеофилом предпочтительно реагирует реакционный центр С(1), активированный азотом.

2. Реакции протонированных форм ацетиленов с производными гидразина, гидроксиламина и гуанидина

Взаимодействие рассмотренных выше сопряженных карбкатионов с бифункциональными нуклеофилами может происходить с участием реакционных центров С(1) или С(3), т. е. с образованием различным образом замещенных гетероциклов; в действительности реализуются обе возможности. Реакции гетероениновых соединений с гидразином, замещенными гидразинами и гидроксиламином, которые позволяют судить о путях превращений сопряженного карбкатиона, приводят к образованию двух изомеров ряда пиразола (VI), (VII) или изоксазола (VIII), (IX) [28—33].



Наиболее существенное влияние на относительную активность обоих реакционных центров оказывает природа заместителя X (при $R^1 = H$). Если RX — электронодонорный заместитель (амино- [29], аллокси- [30] или алкилтиогруппы [31]), для которого в момент реакции мезомерный эффект преобладает над индукционным, то реакционная способность коррелирует с положительным мезомерным эффектом гетерогруппы и изменяется в ряду $R_2N > RO > RS$.

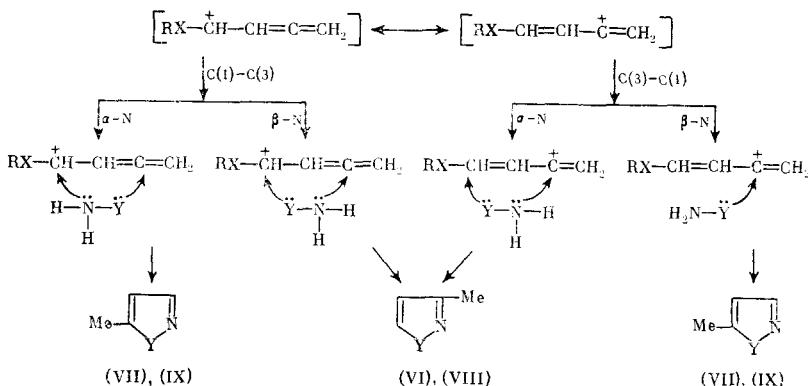
Поскольку в водной кислой среде стадией, завершающей циклизацию, является реакция карбкатиона с нуклеофилом [22], строение конечного продукта будет в значительной степени определяться активностью электрофильных центров С(1) и С(3) в сопряженном карбкатионе. Для $X=NR$ наибольшее влияние оказывает электрофильный центр С(1), и в основном образуются изомеры (VII), (IX) [29]. Для $X=O$ выявляется конкуренция между электрофильными центрами С(1) и С(3), причем роль С(3) возрастает при переходе от кислород- к серусодержащим производным, в соответствии с уменьшением $+M$ -эффекта в этом ряду [30].

Влияние природы заместителей у ацетиленовой связи (R^1) не проявляется столь заметно. Замещение снижает активность С(3) благодаря действию поляризационных эффектов и стерических факторов; в результате увеличивается количество 5-замещенных пиразолов или изоксазолов [33]. Влияние замещения у ацетиленовой связи можно проанализировать на основании данных по синтезу изоксазолов взаимодействием го-

мологов 1-метокси-1-бутен-3-ина с гидроксиламином [30]. В гомологическом ряду возрастает количество изомера (IX).

С другой стороны, азотсодержащий бинуклеофил $\text{H}_2\text{N}=\text{YH}$ ($\text{Y}=0, \text{NH}, \text{NA}, \text{NMe}$) может реагировать с электрофильным центром C(1) карбкатиона по двум альтернативным направлениям: 1) атака α -атома азота (образование изомеров (VII), (IX); 2) атака β -атома (кислорода или азота) (образование изомеров (VI), (VIII); см. схему 2).

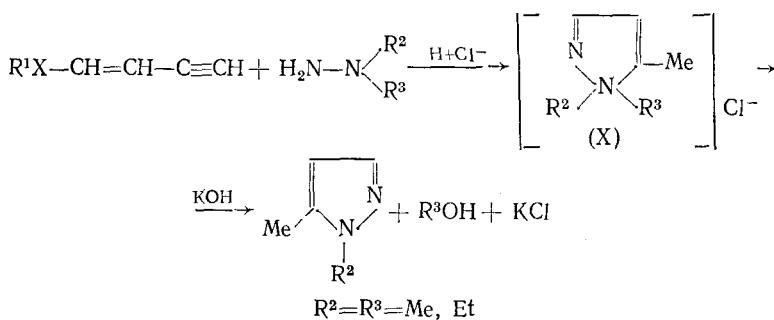
Схема 2



Для H_2NOH резкая разница в нуклеофильной способности двух центров основания (азот и кислород) делает картину более стройной — с центром C(1) карбкатиона реагирует первичная аминогруппа (C(1)—C(3) α -N-атака, изомер (IX)). Такие данные получены при $\text{X}=\text{NR}$: реакция 1-диалкиламино-1-алкен-3-ионов с гидроксиламином приводит к направленному синтезу 5-алкилизоксазолов [29]. В связи со сказанным следует подчеркнуть препартивную ценность метода, ибо использование в качестве исходных веществ дикарбонильных соединений приводит к смеси 3- и 5-алкилизоксазолов [3].

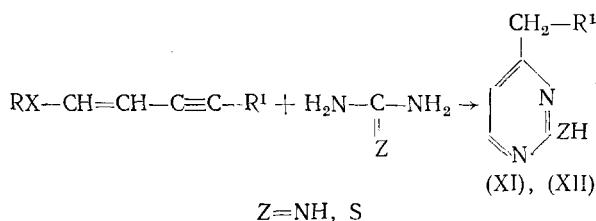
Проведена [33] сравнительная оценка реакционной способности двух центров (α - и β -) несимметричных гидразинов. Уmonoалкилгидразинов более нуклеофильным будет замещенный азот, и поэтому логично предположить возможность β -N-атаки электрофильного центра C(1). Однако при реакции 1-диалкиламино-1-бутен-3-ионов с метилгидразином за счет атаки такого типа образуется только от 5 до 15% изомера (VI) (C(1)—C(3), β -N) [29]. Для $\text{H}_2\text{N}-\text{NAr}$ нуклеофильная активность α -N выше, чем у β -N, и поэтому для $\text{X}=\text{NR}, \text{O}, \text{S}$ преобладает атака электрофильных центров C(1) и C(3) α -азотом фенилгидразина.

Несимметричные диалкилгидразины $\text{H}_2\text{NNR}^2\text{R}^3$ в превращениях с ениновыми аминами, эфирами и сульфидами ($\text{X}=\text{NR}, \text{O}, \text{S}$) [33] реагировали аномально — центр C(1) атаковался исключительно менее нуклеофильным α -атомом азота. По-видимому, причиной аномалии являются пространственные затруднения. Циклизация приводила к образованию четвертичных пиразолиниевых солей (X), которые под действием концентрированной щелочи претерпевали гофмановское расщепление с образованием 1,5-диалкилпиразолов (20%), а также аминонитрильную перегруппировку [34].



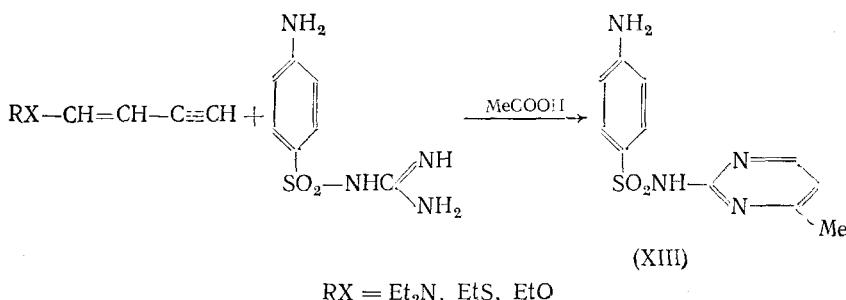
Рассмотренные азотсодержащие основания, за исключением несимметричных dialкилзамещенных гидразинов, проявляют α -эффект в реакциях нуклеофильного присоединения по карбонильной группе и нуклеофильного замещения [36].

Реакция карбкатиона с такими нуклеофилами, как гуанидин и его производные, приводит к получению пиримидиновых оснований. 1,3-Алкениновые эфиры и сульфиды с гуанидином или тиомочевиной в кислой среде дают 2-амино- или 2-меркапто-4-алкилпиримидины (XI), (XII) [37–39].



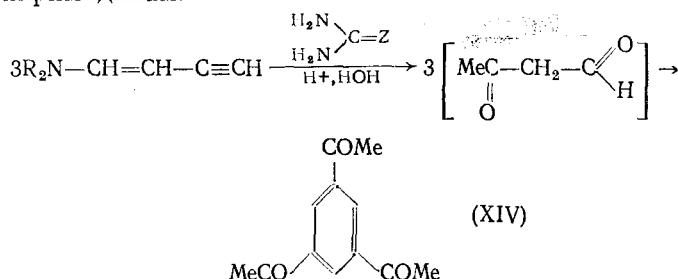
2-Амино-4-метилпиримидин используется в синтезе фармацевтических препаратов [41]. Тиолы пиримидинового ряда являются ускорителями вулканизации каучуков [40].

Практический интерес представляет также синтез сульфомеразина 2-(n-аминобензолсульфамида)-4-метилпиримидина (XIII), сульфамида препарата пролонгированного действия, реакцией 1-гетеро-1-бутина-3-ина с 2-n-аминобензолсульфогуанидином [42].



При конденсации 1-диалкиламино-1-бутина-3-ина с гуанидином или тиомочевиной в кислой среде пиримидиновые соединения не образуются [37]. Из реакционной смеси выделен только триацетилбензол (XIV) — продукт тримеризации ацетоуксусного альдегида. Таким образом, реак-

ции карбкатиона с водой (гидролиз, гидратация и тримеризация) протекают быстрее, чем взаимодействие с азотсодержащим основанием, приводящее к пиридинам.

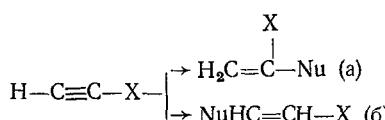


Полученные данные показывают, что из трех параметров (основность, поляризуемость и α -эффект), характеризующих реакционную способность азотсодержащего основания, по-видимому, существенная роль принадлежит последнему фактору.

Очевидно, в водной кислой среде гидролиз и гидратация не являются обязательной промежуточной стадией для реакции с азотсодержащими бинуклеофилами. Основанием для такого суждения являются рассмотренные выше эксперименты с использованием меченых атомов, а также данные по реакции 1-диалкиламино-1-бутина-3-инов с гуанидином в кислой среде, которые показывают, что в ходе реакции продукты гидролиза и гидратации не взаимодействуют с азотсодержащими бинуклеофилами.

III. ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ АЦЕТИЛЕНОВ, ЗАМЕЩЕННЫХ СОПРЯЖЕННЫМИ ДОНОРАМИ, В УСЛОВИЯХ ПРЯМОЙ НУКЛЕОФИЛЬНОЙ АТАКИ

Направление межмолекулярного присоединения нуклеофильных реагентов к ацетиленам типа $H-C\equiv C-X$ определяется природой донора X .



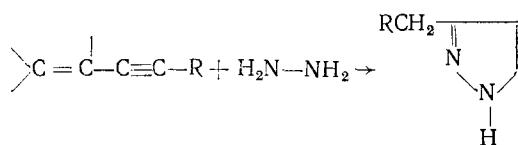
- a) $X = OR, NR_2, CH=CH-OR, CH=CH-NR_2;$
 б) $X = SR, CH=CH-SR$

Так, в случае алкиниловых эфиров ($X=OR$) и ениновых эфиров ($X=CH=CH-OR$), а также их азотсодержащих аналогов ($X=NR_2, CH=CH-NR_2$) в условиях межмолекулярной атаки нуклеофил вступает в α -положение, а в случае ацетиленового тиоэфира ($X=SR$) или енинового тиоэфира ($X=CH=CH-SR$) — в β -положение [45]. Такое различие в ориентации связано с природой донора. Основным фактором, обусловливающим отличие химии серы от химии кислорода и азота, является наличие d -орбиталей и способность к $\pi-d$ -взаимодействию. Эти особенности обуславливают атаку по β -углеродному атому [46].

В реакциях циклизации ориентация гетерозамещенных епинов всех трех типов одинакова ($C(1)-C(3)$ или $C(3)-C(1)$). Самые различные гетероциклические соединения можно получить, если исходить из соединений ацетиlena, замещенных сопряженными донорами, или нуклеофилов, способных присоединяться по тройной связи.

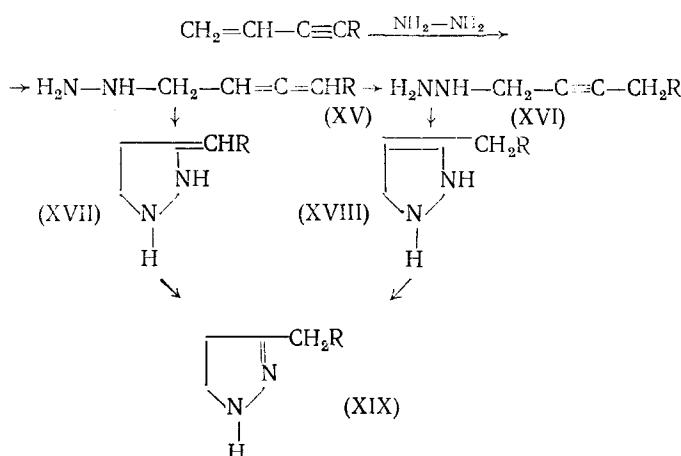
Единственный известный в литературе пример взаимодействия винил-ацетиленовых систем с гидразином относится к получению пиразолинов

[47].

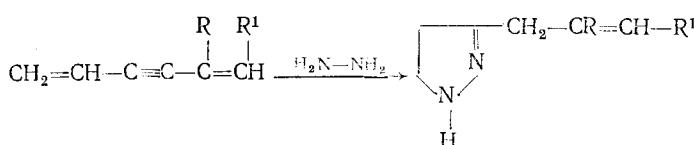


Авторы [47] полагают, что присоединение гидразина происходит в положения 4, 1 с последующей циклизацией промежуточных алленовых (XV) и ацетиленовых гидразинов (XVI) в неустойчивые гетероциклы (XVII) и (XVIII), которые необратимо изомеризируются в устойчивые конечные 2-пиразолины (XIX) [48] (схема 3).

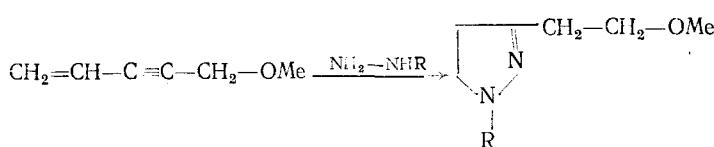
Схема 3



При реакции с моно- и дизамещенными гомологами дивинилацетиlena гидразин присоединяется в положения 4, 6; при этом образуются 3-аллилзамещенные пиразолины.

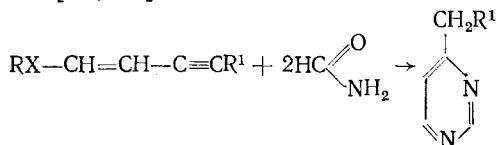


По тройной связи происходит присоединение гидразина в случае изопропенилэтинилкарбинола [49]. Ениновые эфиры с несопряженной аллоксигруппой присоединяют монозамещенные гидразины в положения 1, 3 [50].

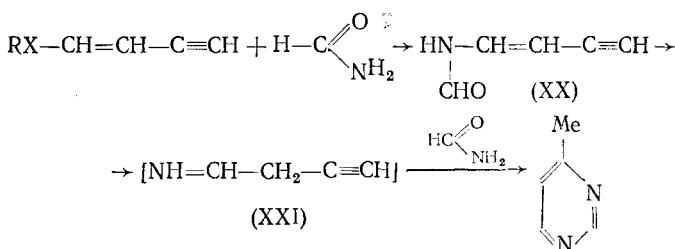


Если трехуглеродный фрагмент представлен 1,3-сопряженной ениновой системой, а азотсодержащий фрагмент поставляет амидин, тиомочевина, мочевина, гуанидин или формамид, то продуктами взаимодействия являются производные пиримидина.

Взаимодействием 1-гетеро-1-алкен-3-инов с формамидом получены 4-алкилпиридинины [39, 51].

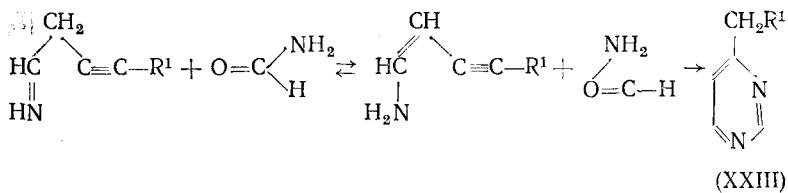


Вероятно, реакция 1,3-алкенинов протекает через нуклеофильное замещение гетерогруппы аминогруппой формамида с образованием формаминосоединения (XX) и имина (XXI).



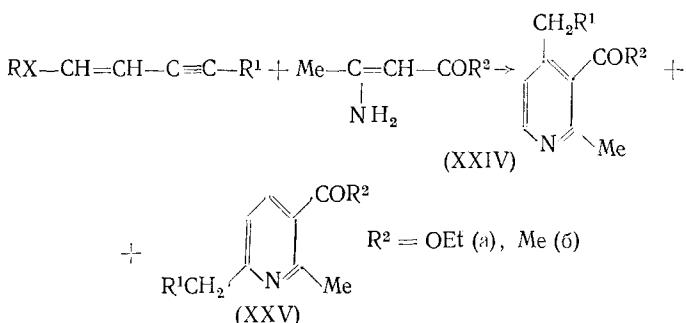
Доказательством такого переаминирования является выделение диалкилформамидов при реакции с 1-диалкиламино-1-бутен-3-инами [39]. Замещение более сильного нуклеофила (диалкиламиногруппы) аминогруппой формамида возможно по закону действия масс — в реакцию вводится десятикратный избыток формамида.

Формаминосоединение (XX) декарбонилируется в имин (XXI). Хотя последний не удалось зафиксировать, в литературе описаны примеры стабильных соединений такого рода (XXII); они получены взаимодействием формамида с бензоилацетоном и далее при 220°C превращены в пиридины [52]. Иминокетон является доказанным интермедиатом в пиридиновых синтезах Бредерека [53—56]. Имин (XXI) со второй молекулой формамида образует пиридиновый цикл (XXIII).



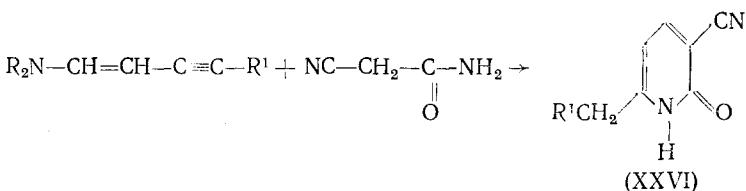
При построении пиридиновых систем в качестве трехуглеродного донора могут использоваться 1-диалкиламино(1-алкокси)-1-алкен-3-ины [57, 58]. Двухуглеродный фрагмент могут поставлять енамины (например, этиловый эфир β -аминокротоновой кислоты), ацетилацетонимины [57, 58] и цианацетамид [29]. Основными продуктами реакции являются соответственно этиловый эфир 2-метил-4-алкилникотиновой кислоты (XXIVa) и 2-метил-4-алкил-3-ацетилпиридины (XXIVb) (90%, метод

ГЖХ).



Соотношения между количествами изомерных эфиров 2,4-диметил- и 2,6-диметилникотиновой кислоты (XXIVa) и (XXVa) устанавливалось хроматографически и методом ПМР, причем оба метода дали хорошее совпадение результатов [58].

1,3-Алкениновые амины [29] конденсируются с цианацетамидом, образуя 3-циан-6-алкил-2-пиридоны (XXVI).



Описанные выше реакции интересны в том плане, что участие среды исключено — взаимодействие происходит при прямом смешении реагентов.

Образование двух изомеров на основе реакций 1,3-алкенинов и 1,3-алкадиенов с енаминалами (этиловый эфир β -аминокротоновой кислоты или ацетилацетонимин) объясняется конкурентоспособностью двух электрофильных центров исходного 1,3-дифункционального соединения и двух нуклеофильных центров имина.

Взаимодействие рассматриваемых систем с единицами может происходить тремя путями.

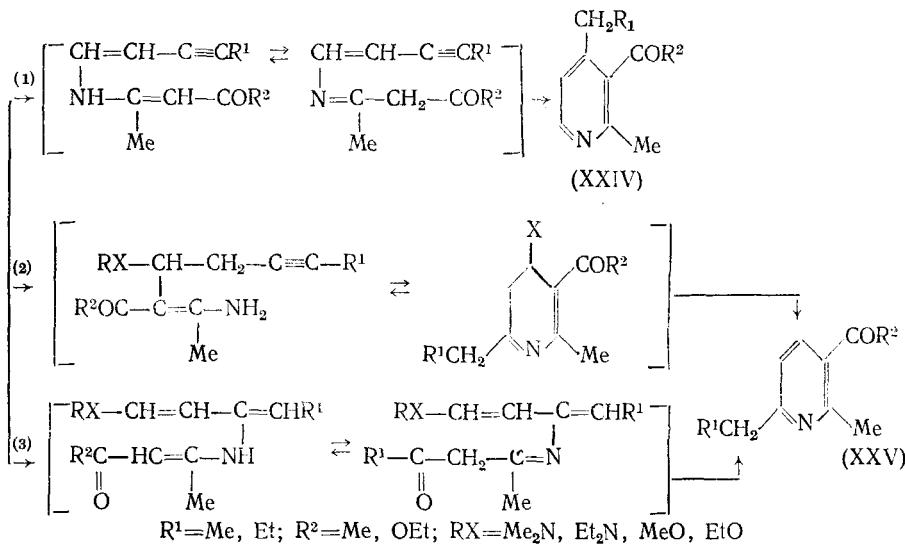
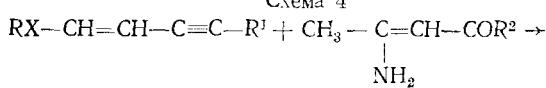
1) путем переаминирования гетерогруппы с участием реакционного центра С(1) и внутримолекулярной циклизации с участием активной метиленовой группы и тройной связи $C \equiv C$; при этом образуется 2,4-изомер (XXIV).

2) путем присоединения по Михаэлю активной метиленовой группы к двойной связи $C=C$ с последующей внутримолекулярной циклизацией за счет NH-атаки (образование 2,6-изомера XXV).

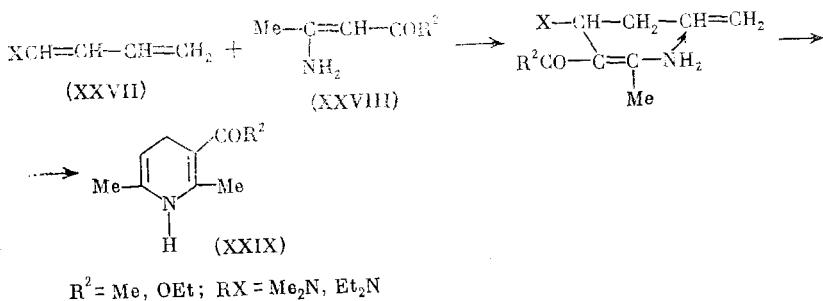
3) путем нуклеофильной атаки первичной аминной функции по реакционному центру C(3) 1,3-енина и циклизации присоединением по Михаэлю с участием электрофильного центра C(1) сопряженной системы (образование 2,6-изомера (XXV); см. схему 4).

Направление (1) включает первоначальное присоединение первичной аминогруппы по электрофильному центру С(1), обладающему пониженной электронной плотностью. Такой характер реакции предполагает участие свободной аминной функции. Действительно, в ряде работ [59—61] доказана устойчивая *цис*-енаминная структура незамещенных по азоту енаминооктеноидов и енаминоэфиров, стабилизированная водородной связью между азотом аминогруппы и кислородом карбонильной группы.

Схема 4



Направление (2) реализуется при взаимодействии диеновых аминов с енаминоэфирами и енаминоэфирами с образованием изомеров (XXIX) [58] (выход 10%).



Направление (3), по-видимому, может реализоваться только для 1,3-замещенных енинов, ибо есть данные о нуклеофильной атаке тройной связи гетерозамещенных 1,3-енинов первичными аминами [45]. Алкоксиенины в нейтральной среде имеют сравнимую реакционную способность электрофильных центров C(1) и C(3), чем можно объяснить образование до 50% продукта атаки аминной функции по тройной связи.

IV. НАПРАВЛЕНИЕ ПРЕВРАЩЕНИЙ АЦЕТИЛЕНОВ, ЗАМЕЩЕННЫХ СОПРЯЖЕННЫМИ АКЦЕПТОРАМИ, В РЕАКЦИЯХ С МОНО- И БИНУКЛЕОФИЛАМИ

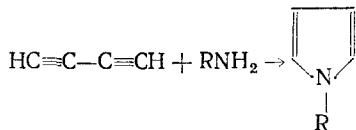
В литературе описаны реакции присоединения первичных и вторичных аминов всех типов к тройным связям, сопряженным с активирующими группами разной природы [6, 62].

Так, присоединение первичных аминов к диацетилену сразу приводит к 1:2-аддукту [63], который претерпевает енамино-иминную прототро-

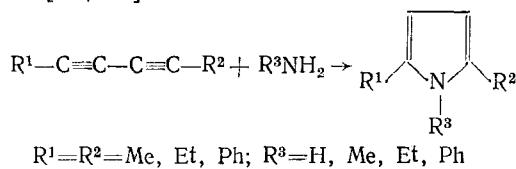
нию [45, 64]. Метилдиацетилен реагирует с первичными аминами только по незамещенной ацетиленовой связи [65].

Вторичные амины присоединяются в 1,2-положения против правила Марковникова [66—69]. Монометилдиацетилены присоединяют вторичные амины только по терминальной ацетиленовой связи [70]. В том же направлении вторичные амины присоединяются к диацетиленовым спиртам [71].

Если реакцию диацетиленов с аммиаком и первичными аминами проводить в присутствии хлорида меди, то продуктами взаимодействия будут пиррол и его замещенные [72].

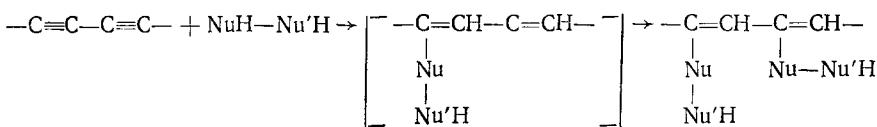


С дизамещенными симметричными диацетиленами получены 1,2,5-тризамещенные пирролы [73, 74].



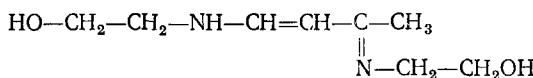
В этой реакции роль катализатора состоит в образовании неполярного π -комплекса с тройной связью, в котором электронная плотность равномерно распределена на обоих атомах углерода [75], что облегчает замыкание цикла пиррола при взаимодействии нуклеофильного азота с четвертым атомом сопряженной системы.

Взаимодействие азотистых бинуклеофилов с 1,3-алкадиинами может идти двумя путями — с образованием линейных или циклических структур. По-видимому, превращения первого типа по направлению ориентации напоминают реакцию диацетиленов с мононуклеофилами.

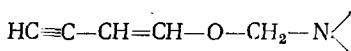


При наличии у нуклеофила двух реакционных центров разной силы взаимодействует центр, обладающий наибольшей электронной плотностью.

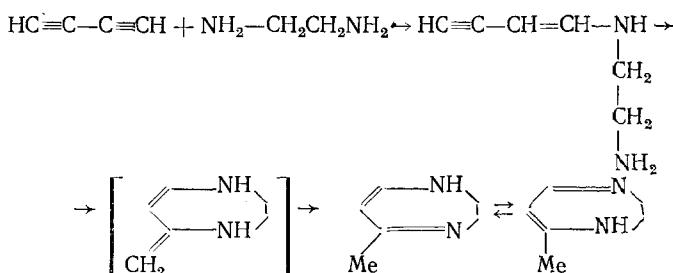
Так, моноэтаноламин присоединяется к диацетилену как первичный амин, образуя аддукт линейной структуры [76], претерпевающий протропное превращение с фиксацией аминовинилкетиминной структуры:



Аминоспирты, содержащие дизамещенную аминогруппы, образуют с диацетиленом аддукт линейной структуры [77, 78]:

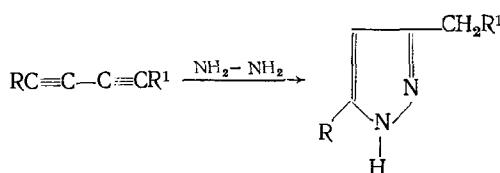


Алифатические и ароматические диамины легко реагируют с диацетиленом, образуя циклические моноаддукты. Из этилендиамина получается семичленный цикл, отвечающий 1,3-ориентации [79].

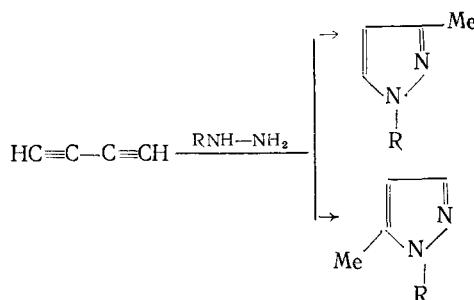


Так же присоединяется к диацетилену 1,2-пропилендиамин [80].

Сравнительно недавно одновременно три группы авторов [45, 81, 82] опубликовали данные о возможности получения соединений ряда пиразола на основе диацетиленена, егоmono- и дизамещенных гомологов.

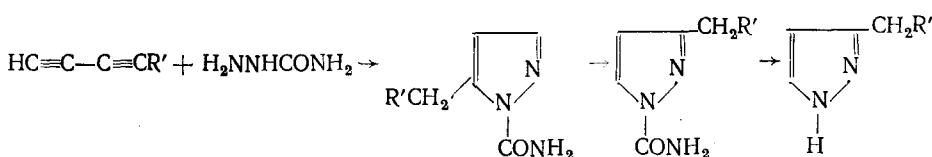


При этом указания различных авторов о направлении присоединения неоднозначны. Так, при конденсации метилдиацетиленена $\text{HC}^1\equiv\text{C}^2-\text{C}^3\equiv\text{C}^4-\text{Me}$ с гидразин-гидратом [49] наряду с 3(4)-этилпиразолом образуется 3,5-диметилпиразол, что подтверждает возможность смешанной атаки сопряженной диновой системы как в положения 1, 3, так и в положения 4, 2 в соотношении 6 : 1. Далее, при исследовании реакции диацетиленена с монозамещенными гидразинами [47] найдено, что в отсутствие воды реакция направляется в сторону образования 1,3-изомера, тогда как в присутствии воды получаются 1,5-дизамещенные пиразолы [47, 83].

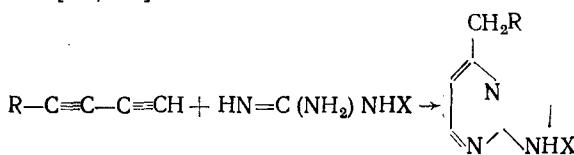


По другим данным [84], в результате реакции диацетиленена с метилгидразином в спиртовой среде в присутствии алкоголята натрия образуется смесь изомерных 1,5- и 1,3-диметилпиразолов в соотношении 4 : 1.

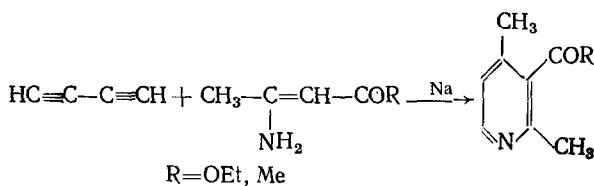
Реакцией 1,3-бутадиена и его несимметричных гомологов (1,3-пента-диена и 1,3-гексадиена) с семикарбазидом [85] получены амиды 5-алкилпиразол-1-карбоновых кислот, отвечающие 1,3-направлению атаки сопряженной диновой системы, которые в условиях реакции, в соответствии с литературными данными, необратимо изомеризовались в амиды 3-алкилпиразол-1-карбоновых кислот.



Установлено, что диацетилен и его монозамещенные гомологи реагируют с гуанидином или дициандиамидом в присутствии эквимолярных количеств метилата натрия с образованием 2-амино- или 2-цианамино-4-алкилпиридинов [86, 87]



При конденсации диацетилен с этиловым эфиром β -аминокротоновой кислоты или ацетилацетонимином в присутствии эквимолярных количеств металлического натрия образуется этиловый эфир 2,4-диметилникотиновой кислоты или 2,4-диметил-3-ацетилпиридин [88].

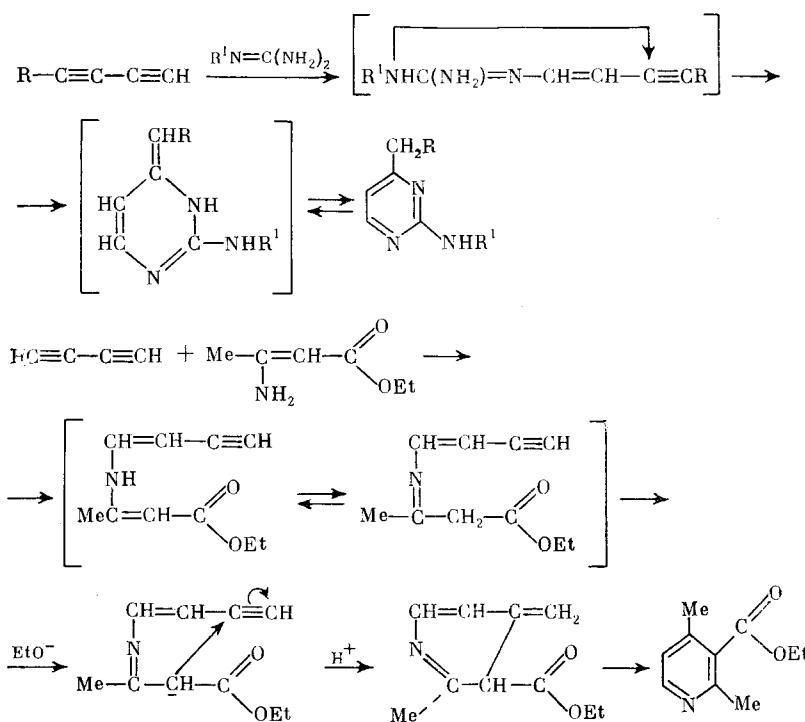


Известно, что ацетиленовые остатки имеют электроотрицательность того же порядка, что и циангруппы, и более высокую, чем карбоксильная или карбонильная группа [89]. Поэтому в системах, в которых тройная связь сопряжена с электроноакцепторными группировками, усиливающими электронный дефицит на атоме C(4), атака нуклеофила направляется на терминальный углерод тройной связи.

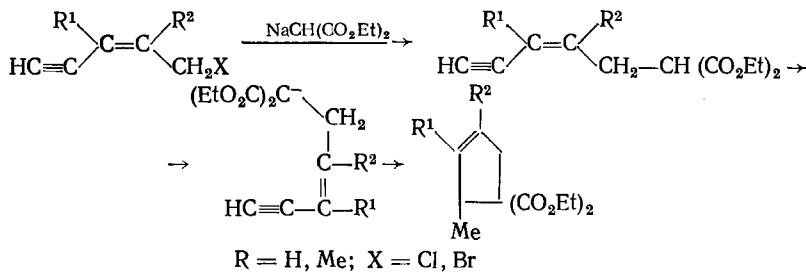
В системе $\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}=\text{O}$, обладающей двумя электрофильными центрами разной жесткости, одноцентровые нуклеофилы (спирты, амины, СН-кислоты) присоединяются в положения 4, 3. Двухцентровые нуклеофилы, такие как гидразин и семикарбазид (значительно более сильные основания), присоединяются в положения 1, 2, т. е. атакуют электрофильный углерод карбонильной группы. Гидроксиламин (менее сильный нуклеофил, чем семикарбазид), реагирует по обоим центрам [90]. Если «усилить» акцептор у атома C(1), то реакция системы с гидразином идет по той же схеме, что и с аминами. Например, эфиры этиленглиоксалевой кислоты реагируют с алкилгидразином [90] по тройной связи (порядок присоединения — 4, 3). Реакция нитрилов кислот енинового ряда с гидразином происходит в положения C(2)—C(4). Гидразин, алкилгидразин и фенилгидразин [91] присоединяются к этим нитрилам по тройной связи с последующей циклизацией по двойной связи и образованием пиразолинов с несопряженной нитрильной группой в боковой цепи.

При образовании шестичленных циклов замыкание цикла осуществляется путем NH-атаки (пиридины) или CH-атаки (пиридины); см. схему 5.

Схема 5



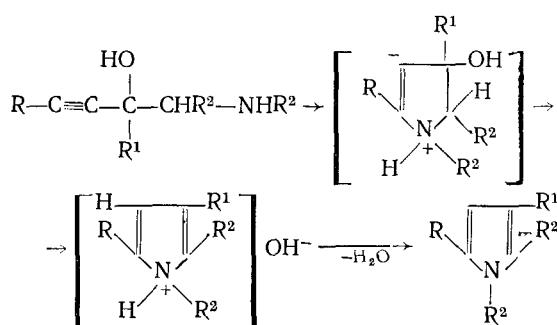
Пример внутримолекулярной CH-атаки по ацетиленовой связи приведен в работах [92]. При конденсации *cis*-1-хлорпентен-2-ина-4 с натр-малононым эфиром образуется диэфир замещенной 2-метил-3-цикlopентен-1,1-дикарбоновой кислоты; циклизация осуществляется за счет взаимодействия карбаниона с электрофильным центром тройной связи.



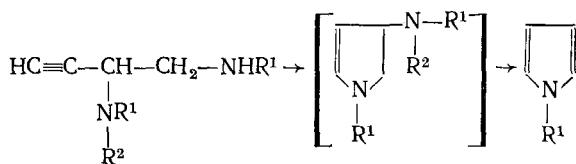
В литературе приведено много примеров внутримолекулярного N—H-присоединения к ацетиленовым связям, приводящего к образованию циклических соединений. Недавно опубликован обстоятельный обзор [91], посвященный внутримолекулярной циклизации различных типов ацетиленовых аминов. Существенным фактором в формировании

соединений ряда пиридина и пиrimидина является тенденция к образованию энергетически стабильной ароматической системы. Так, присоединение первичных аминов к гомологам ацетиленов [65] требует высоких температур и происходит значительно труднее, чем реакция тех же гомологов с гуанидином и дициандамилом.

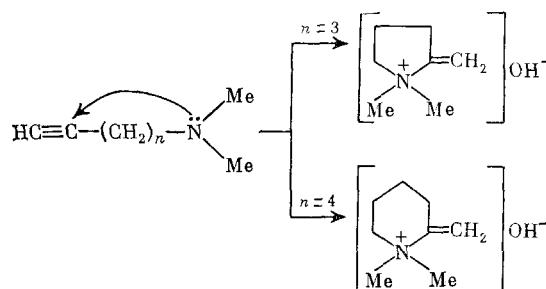
Характер превращений производных ацетиленов, содержащих аминогруппу в несопряженном с кратной связью положении, отличается от только что рассмотренных реакций. α -Оксиацетиленовые спирты с первичными аминами образуют β -аминоацетиленовые спирты, которые при нагревании превращаются в пирролы; при этом электронная пара атома азота атакует электрофильный центр тройной связи, а образующийся биполярный ион стабилизируется за счет синхронного выделения воды и миграции водорода [91].



Внутримолекулярная циклизация ацетиленовых диаминов протекает по такому же механизму, но в более жестких условиях, вследствие понижения электрофильности тройной связи [93].

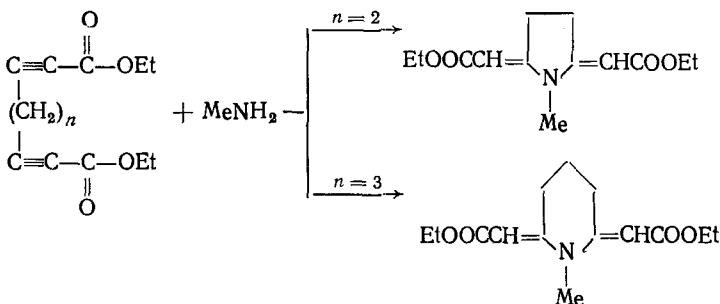


По-видимому, тенденция к ароматизации способствует протеканию этих превращений, ибо третичные ацетиленовые амины [94] циклизуются по второму атому углерода. При $n=2$ реакция не идет, а при $n=3$ или 4 образуются четвертичные аммонийные основания α -метиленпирролидина или α -метиленпиперидина.

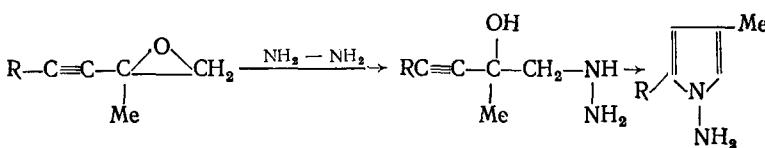


Здесь характер атаки ацетиленовой связи иной, чем в приведенных выше примерах [91, 93] и соответствует поляризации ацетиленовой связи.

Интересный случай представляет реакция двойного присоединения первичных аминов к несопряженной диацетиленовой системе при взаимодействии метиламина с эфирами 1,5-гексадиин-1,5-дикарбоновой или 1,6-гептадиин-1,6-дикарбоновой кислоты [95]

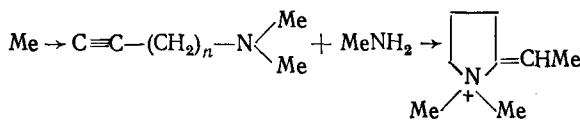


При взаимодействии гидразина с α -окисями ацетиленового ряда образующиеся гидраиноспирты циклизуются в пятичленные гетероциклы с элиминированием функциональной группы и ароматизацией системы [96].



В этом случае принципиально возможно образование как пятичлененного, так и шестичленного циклов. Однако получается только пятичлененный цикл, ибо в переходном состоянии при формировании пятичленных циклов реакционные центры более близки.

Влияние природы заместителей у тройной связи резко сказывается при отсутствии сопряженной системы связей. Так, в ряду третичных ацетиленовых аминов замена водорода алкильным радикалом приводит к тому, что образование пятичлененных циклов происходит с трудом, а шестичленные циклы вообще не образуются.



Замещение водорода на алкильный радикал снижает скорости реакции, но не изменяет общего характера взаимодействия.

* * *

Приведенные в настоящем обзоре данные показывают, что на реакционную способность ацетиленовой связи в рассматриваемых типах превращений решающее влияние оказывают электронные факторы. Если тройная связь сопряжена с донором, то атака нуклеофила направлена на α -атом углерода, а при сопряжении с акцептором атакуется β -атом углерода.

Пути формирования циклов — обычный (на основе 1,3-дикарбонильных соединений) и описываемый здесь (на основе 1,3-сопряженных систем) — различны по механизму. В первом случае имеет место двухстадийный процесс (например, пиразолы и пиразолины образуются через гидразоны), а во втором случае в реакции принимают участие оба центра, по-видимому, синхронно, по многоцентровому механизму. Описываемые превращения на основе непредельных сопряженных систем или дифункциональных соединений различаются и по результатам — образуются различные по строению изомеры; при этом, если реакция с β -дикарбонильными соединениями дает смеси изомеров, то во втором случае имеется направленный синтез только одного из двух возможных продуктов.

Исследованные гетерофункциональные производные винилацетиленов не вступают в межмолекулярные реакции с рядом нуклеофилов, не присоединяют слабые СН-кислоты, тогда как циклизация с их участием проходит легко. Таким образом, те превращения, которые не идут при межмолекулярных реакциях, осуществляются при циклизации — решающим фактором является тенденция системы к ароматизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вийе Г. Г. Химия ацетиленовых соединений. М.: Химия, 1973, с. 113.
2. Klingsberg E. Pyridine and its Derivatives. N. Y.—London: Intersci. Publ., 1960, p. 272.
3. Quilico A. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Five and Six-membered Compounds with Nitrogen and Oxygen. N. Y.—London: Intersci. Publ., 1962, p. 10.
4. Brown D. J. The Pyrimidines. N. Y.—London: Intersci. Publ., 1962, v. 16.
5. Coispeau G., Elguero J. Reactions des hydrazines avec les composés disfonctionnels-1,3. Syntese de dérivés du pyrazoles. Paris: 1969, p. 8.
6. Шостаковский М. Ф., Богданова А. В. Химия диацетиленов. М.: Наука, 1971, с. 113.
7. Большеходворская Р. Л., Верещагин Л. И. Успехи химии, 1973, т. 42, с. 511.
8. Winterfeld E. Angew. Chem., 1967, B, 79, S. 389.
9. Чекулаева И. А., Кондратьева Л. В. Успехи химии, 1965, т. 34, с. 1583.
10. Herberts T. Ber., 1952, B, 85, S. 475.
11. Franke W., Kraft R., Tietjen D., Weber H. Chem. Ber., 1955, B, 88, S. 361.
12. Durand M. H. Bull. Soc. chim. France, 1961, p. 2396.
13. Jones D. M., Wood N. F. J. Chem. Soc., 1964, p. 5400.
14. Salomaa P., Kankaanperä A., Lajunen M. Acta Chem. Scand., 1966, v. 20, p. 1790.
15. Ledwith L., Woods H. L. J. Chem. Soc., B, 1966, p. 753.
16. Chiang Y., Chwang W. K., Kresge A. J., Robinson L. H., Sagatys D. S., Yong C. I. Canad. J. Chem., 1978, v. 56, p. 456.
17. Худякова А. Н., Волков А. Н., Трофимов Б. А. Реакц. способн. орг. соед., 1973, т. 19, вып. 4 (38), с. 987.
18. Волков А. Н., Худякова А. Н. Всесоюзн. совещ. по проблеме «Механизм гетерородических реакций». Тезисы докладов. Л.: 1974, с. 175.
19. Худяков А. Н., Волков А. Н., Трофимов Б. А. Ж. орг. химии, 1976, т. 12, с. 1384.
20. Bertrand M., Rowier C. Bull. soc. chim. France, 1968, p. 200.
21. Rowier C., Bertrand M. Compt. rend., 1964, v. 259, p. 1539.
22. Цилько А. Е., Маретина И. А. Ж. орг. химии, 1974, т. 10, с. 929.
23. Taft R. W. J. Am. Chem. Soc., 1952, v. 74, p. 5372.
24. Taft R. W. Ibid., 1955, v. 77, p. 1584.
25. Цилько А. Е. Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. Л.: ЛТИ им. Ленсовета, 1974, с. 35.
26. Opitz G., Mers W. Lieb. Ann. Chem., 1962, B, 652, S. 139.
27. Opitz G., Hellmann H., Schubert H. Ibid., 1959, B, 623, S. 117.
28. Winter W. Helv. Chim. Acta, 1969, v. 46, p. 1749.
29. Погоржельская Н. А., Маретина И. А., Петров А. А. Ж. орг. химии, 1969, т. 5, с. 1179.
30. Беляева А. Н., Маретина И. А., Петров А. А., Лисицын Е. А. Там же, 1970, т. 6, с. 2371.
31. Беляева А. Н., Маретина И. А., Лисицын Е. А. Там же, 1970, т. 6, с. 1532.
32. Лисицын Е. А., Беляева А. Н., Малеева А. Н., Маретина И. А., Петров А. А. Там же, 1970, т. 6, с. 439.
33. Беляева А. Н., Маретина И. А., Петров А. А. Там же, 1972, т. 8, с. 651.
34. Овербергер Дж., Ансельм Ж.-П., Ломбардино Дж. Г. Органические соединения со связями азот — азот. Л.: Химия, 1970, с. 36.
35. Edwards J., Pearson R. J. Am. Chem. Soc., 1962, v. 84, p. 16.

36. *Corman G.* Tetrahedron, 1970, v. 26, p. 4549.
37. *Кириллова М. А., Цилько А. Е., Маретина И. А., Петров А. А.* Ж. орг. химии, 1970, т. 6, с. 2369.
38. *Кириллова М. А., Цилько А. Е., Маретина И. А., Петров А. А.* Химия гетероциклических соединений, 1971, с. 843.
39. *Кириллова М. А., Маретина И. А., Петров А. А., Лисицын Е. А.* Ж. орг. химии, 1970, т. 6, с. 1528.
40. *Кожемячко Г. Ф., Цилько А. Е., Маретина И. А., Харчевников В. М., Кусов А. Б.* В сб.: Исследования в области физики и химии каучуков и резин. Л.: Химия, 1973, вып. 2, с. 20.
41. *Garzia Aldo.* Пат. США 3882105 (1973); РЖХим., 1976, 60, 99П.
42. *Цилько А. Е., Решетова Л. Н., Маретина И. А., Заиченко Ю. А.* Черкассы: ОНИИТЭХим, № 1005/76, 1976; РЖХим., 1977, 8Ж/241.
43. *Корольков Н. В., Решетова Л. Н., Цилько А. Е., Беляева А. Н., Маретина И. А., Петров А. А.* В Всесоюзн. конф. по химии ацетилена. Тбилиси: Мецниереба, 1975, с. 477.
44. *Степанова В. Н., Цилько А. Е., Маретина И. А.* Азотная промышленность. М.: ГИАП, 1977, вып. 2, с. 10.
45. *Schroth W., Peschel J., Zschunke A. Z. Chem.*, 1969, B. 9, S. 108.
46. *Райд К.* Курс физической органической химии. М.: Мир, 1972, с. 430.
47. *Мацоян С. Г., Дарбинян Э. Г., Саакян А. А.* Химия гетероциклических соединений, 1967, с. 378.
48. *Дарбинян Э. Г., Саакян А. А., Элиазян М. А., Мацоян С. Г.* Арм. хим. ж., 1970, т. 23, с. 180.
49. *Элиазян М. А., Дарбинян Э. Г., Мацоян С. Г.* Докл. IV Всесоюзн. конф. по химии ацетилена. Алма-Ата: Изд. АН КазССР, 1972, с. 300.
50. *Дарбинян Э. Г., Саакян А. А., Элиазян М. А., Мацоян С. Г.* Арм. хим. ж., 1970, т. 23, с. 290.
51. *Кириллова М. А., Цилько А. Е., Маретина И. А., Петров А. А.* Ж. орг. химии, 1970, т. 6, с. 2374.
52. *Bredereck H., Gompper R., Morlock G.* Angew. Chem., 1956, B. 68, S. 151.
53. *Bredereck H., Gompper R., Morlock G.* Chem. Ber., 1958, B. 91, S. 2830.
54. *Bredereck H., Gompper R.* Ibid., 1957, B. 90, S. 942.
55. *Bredereck H., Gompper R., Herlinger H.* Ibid., 1958, B. 91, S. 2832.
56. *Bredereck H., Gompper R.* Angew. Chem., 1959, B. 71, S. 573.
57. *Кириллова М. А., Заиченко Ю. А., Маретина И. А., Петров А. А.* Ж. орг. химии, 1972, т. 8, с. 1575.
58. *Заиченко Ю. А., Маретина И. А., Петров А. А.* Там же, 1975, т. 11, с. 708.
59. *Sanchez A., Aldave M., Scheidegger U.* J. Chem. Soc., 1968, p. 2570.
60. *Ulrich J., Vay P.* Chim. anal., 1966, B. 48, S. 549.
61. *Dabrowski J., Terpinszki J.* Roczn. Chem., 1967, v. 41, p. 697.
62. *Якимович С. И., Головова К. Г.* В сб.: Реакционная способность и механизмы реакций органических соединений. Л.: Изд. ЛГУ, 1974, вып. 2, с. 186.
63. *Петров А. А., Маретина И. А.* Ж. общ. химии, 1960, т. 30, с. 696.
64. *Фрейманис Я. Ф.* Химия енаминооктонов, енаминоиминов и енаминоитонов. Рига: Зиннатне, 1974, с. 38.
65. *Гусев Б. П., Кучеров В. Ф.* Изв. АН СССР, сер. хим., 1974, с. 204.
66. *Петров А. А., Маретина И. А.* Ж. общ. химии, 1959, т. 29, с. 2458.
67. *Кондратьева Л. В., Чекулаева И. А., Шостаковский М. Ф., Лопатина Б. В.* Изв. АН СССР, сер. хим., 1964, с. 160.
68. *Маретина И. А., Кириллова М. А., Хамзин Ф. С., Петров А. А.* Ж. орг. химии 1968, т. 4, с. 1138.
69. *Ульянов А. А., Маретина И. А.* Там же, 1971, т. 7, с. 2052.
70. *Эльперина Е. А., Гусев Б. П., Кучеров В. Ф.* Изв. АН СССР, сер. хим., 1966, с. 1803.
71. *Гусев Б. П., Эльперина Е. А., Кучеров В. Ф.* Там же, 1967, с. 2345.
72. *Schulte K. E., Reisch J., Walter H.* Chem. Ber., 1965, B. 98, S. 98.
73. *Schulte K., Reisch J.* Angew. Chem., 1961, B. 73, S. 241.
74. *Schulte K., Reisch J., Walter H.* Ibid., 1965, B. 77, S. 873.
75. *Ichauser G., Eichler S.* Ber., 1962, B. 95, S. 557.
76. *Шостаковский М. Ф., Чекулаева И. А., Кондратьева Л. В.* ДАН СССР, 1962, т. 146, с. 376.
77. *Шостаковский М. Ф., Чекулаева И. А., Кондратьева Л. В.* Изв. АН СССР, ОХН, 1958, с. 794.
78. *Шостаковский М. Ф., Чекулаева И. А., Кондратьева Л. В.* Ж. общ. химии, 1960, т. 30, с. 75.
79. *Schroth W., Peschel J., Zschunke A. Z. Chem.*, 1969, B. 9, S. 143.
80. *Чекулаева И. А., Пономаренко В. А., Быстрова И. Б., Толытина Г. В., Кондратьева А. В.* Высокомол. соед., 1967, B. 9, с. 652; 1970, A 12 с. 1180.
81. *Paudler W. W., Zeiler A. G.* J. Org. Chem., 1969, v. 34, p. 999.
82. *Мацоян С. Г., Дарбинян Э. Г., Митарджян Ю. Б.* Арм. хим. ж., 1968, т. 21, с. 998.

83. Мацоян С. Г., Дарбинян Э. Г., Митарджян Ю. Б. Авт. свид. СССР, № 237905 (1967); Бюлл. изобр. 1969, № 9, с. 28.
84. Беляева А. Н., Маретина И. А. Ж. орг. химии, 1973, т. 9, с. 835.
85. Зайченко Ю. А., Маретина И. А., Петров А. А. Там же, 1972, т. 8 с. 2605.
86. Кириллова М. А., Маретина И. А., Петров А. А. Там же, 1971, т. 7, с. 14.
87. Кириллова М. А., Маретина И. А., Петров А. А. Там же, 1970, т. 6, с. 1347.
88. Зайченко Ю. А., Маретина И. А., Петров А. А. Там же, 1972, т. 8, с. 1328.
89. Бацанов С. С. Электроотрицательность элементов и химическая связь. Новосибирск: Изд-во СО АН СССР, 1962, с. 53.
90. Маретина И. А. Дис. на соиск. уч. ст. докт. хим. наук. Л.: ЛТИ им. Ленсовета, 1975, с. 195.
91. Голодова К. Г., Якимович С. И., Первоеев Ф. Я. Химия гетероцикль. соед., 1974, с. 227.
92. Мавров М. В., Кучеров В. Ф. Изв. АН СССР, сер. хим., 1964, с. 1653, 1820.
93. Восканян Э. С., Мавров М. В., Кучеров В. Ф. Там же, 1968 с. 1836.
94. Campbell K. N., Fatora F. C., Campbell B. K. J. Org. Chem., 1952, v. 17, p. 114.
95. Parker W., Raphael R. A., Wilkinson D. J. J. Chem. Soc., 1959, p. 2433.
96. Первоеев Ф. Я., Ерикова В. И. Ж. общ. химии, 1960, т. 30, с. 3550.

Ленинградский технологический институт