

УДК 547.85+547.86

## ПРЕВРАЩЕНИЯ АЗИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ 1,3-БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НУКЛЕОФИЛОВ

*Чарушин В. Н., Чупахин О. Н.*

Обобщены и систематизированы литературные данные по процессам о-циклизации азинов с 1,3-бифункциональными нуклеофильными реагентами, которые позволяют аннелировать к азаароматическому ядру фурановый, пиррольный, имидазольный и другие пятизвенные циклы. Рассмотрены также циклизации, приводящие к *м*-связанным циклическим аддуктам или к продуктам трансформации азинов через промежуточное образование *м*- и *п*-циклоаддуктов.

Библиография — 152 ссылки.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1648
II. Особенности реакций азинов с простыми нуклеофилами	1648
III. 1,3-Бифункциональные нуклеофилы	1657
IV. Циклизации азинов с 1,3-динуклеофилами	1660

### I. ВВЕДЕНИЕ

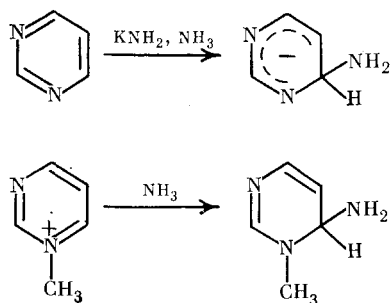
Реакции азинов с простыми нуклеофилами достаточно детально рассмотрены в целом ряде книг, монографий и обзоров [1—12]. Для процессов нуклеофильного замещения в ряду азинов установлены закономерности, которые позволяют прогнозировать скорость этих реакций в зависимости от количества аза-группировок и их положения в цикле, влияния других заместителей, бензоаннелирования, природы уходящей группы и других факторов [1—3, 10, 11]. Исследованы особенности нуклеофильного замещения водорода [7—9], а также разнообразные трансформации азинов и азиниевых солей под действием аммиака, амида калия, гидразина и других простых нуклеофилов [4—6].

В последние годы появляется все больше сообщений о реакциях азинов с 1,3-бифункциональными нуклеофилами; как правило, эти реакции более сложны, многообразны, а порой и неожиданны. Рассмотрению закономерностей и особенностей этих реакций и посвящен настоящий обзор. Но прежде чем обсуждать реакции азинов с 1,3-динуклеофилами, остановимся кратко на некоторых реакциях азинов с простыми нуклеофилами.

## II. ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ АЗИНОВ С ПРОСТЫМИ НУКЛЕОФИЛАМИ

### 1. $\sigma$ -Аддукты азинов

В настоящее время считается общепризнанным, что первой стадией многих реакций азинов с нуклеофилами является образование  $\sigma$ -аддуктов. При этом под  $\sigma$ -аддуктами понимают как анионные  $\sigma$ -комплексы азинов, являющиеся близкими аналогами комплексов Мейзенгеймера, так и незаряженные дигидросоединения, которые образуются в результате присоединения нейтральных нуклеофилов к незаряженному азаароматическому ядру либо в реакциях азиниевых катионов с анионными и нейтральными реагентами [13—42]. Примерами могут служить анионный  $\sigma$ -комплекс пиримидина с амидом калия [33] и нейтральный аминоаддукт, образующийся при растворении N-метилпиримидиниевой соли в жидком аммиаке [31].



Развитие и применение методов спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  позволили накопить за последние 10—15 лет обширный фактический материал по непосредственной регистрации анионных  $\sigma$ -комплексов и нейтральных  $\sigma$ -аддуктов для большинства азинов (пиридина [18—20], хинолина и изохинолина [18, 21, 22], акридина [23, 24], пиримидина [17, 25—32], других диазинов и бензодиазинов [17, 18, 33—36], триазинов [15, 16], птеридина [37—39], нафтиридинов [40, 41], *s*-тетразина [42], а также для родственных им по ряду химических свойств полинитроароматических соединений [43—46]. Довольно разнообразным и представительным является, например, ряд N-аддуктов, полученных в реакциях азинов с жидким аммиаком или с амидом калия в жидком аммиаке (табл. 1). Хорошо изучены также O-аддукты, образующиеся в реакциях ковалентной гидратации N-алкилазидиновых катионов [13], и продукты C-присоединения цианид-аниона к ацильным солям азиния (соединения Райсера) [14].

Представленные в табл. 1 данные позволяют сравнить спектральные характеристики анионных и нейтральных аминоаддуктов азинов, а также проследить за их изменением в зависимости от положения аза-группировок относительно  $sp^3$ -атома углерода. Характерной особенностью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  как анионных, так и нейтральных  $\sigma$ -аддуктов является отнесенный к протону около тетрагонального атома углерода сигнал в области 3,7—5,5 м. д. (табл. 1), т. е. смещенный на 3,5—5,0 м. д. в более сильное поле по сравнению с сигналами исходных субстратов. В анионных  $\sigma$ -комплексах пиримидина, хинолина и изохинолина протон при  $sp^3$ -атоме углерода ( $\text{H}_\alpha$ ) поглощает в более слабых, а протон у соседнего атома углерода  $\text{H}_\beta$  — в более сильных полях по сравнению с соответствующими сигналами незаряженных N-метильных аналогов (табл. 1). Из приведенных примеров видно также, что величины констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) между соответствующими протонами гетерокольца уменьшаются примерно на 1 Гц при переходе от нейтральных  $\sigma$ -аддуктов к анионным, однако в целом их спектры ЯМР  $^1\text{H}$  весьма схожи.

Образование  $\sigma$ -аддуктов в качестве первичных  $\sigma$ -связанных продуктов взаимодействия характерно для различных типов реакций азинов с простыми нуклеофилами: нуклеофильного замещения водорода [7, 8, 23, 24, 32, 40], замещений по механизму  $S_N(\text{ANRORC})$ <sup>1</sup> [6], реакций, приводящих к трансформациям гетероциклических систем [4, 5], и других превращений.

## 2. Полидентность азинов

Исход реакций азинов с нуклеофилами вообще и с 1,3-динуклеофилами в частности во многом определяется свойствами  $\sigma$ -аддуктов, их стабильностью и тем, какие дальнейшие превращения они претерпевают. Ситуация осложняется тем, что многие азины являются полидентными и образуют с простыми нуклеофилами два или даже несколько типов  $\sigma$ -аддуктов по различным положениям гетерокольца (табл. 1). Основываясь на химических сдвигах протонов и на значениях КССВ в спек-

<sup>1</sup> Addition of the Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure.

ТАБЛИЦА 1

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  анионных и нейтральных  $\sigma$ -аддуктов азинов в жидком аммиаке

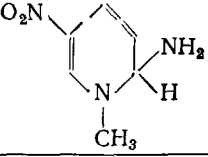
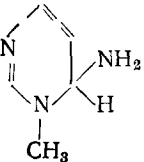
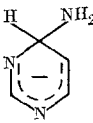
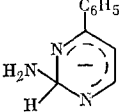
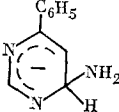
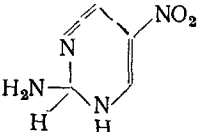
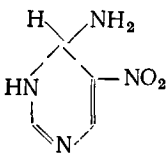
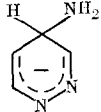
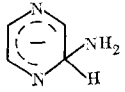
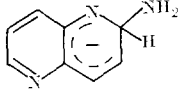
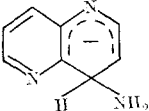
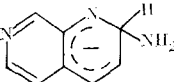
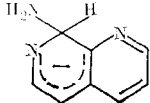
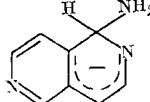
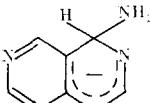
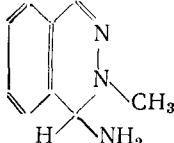
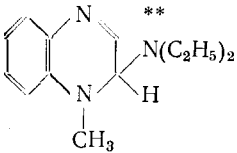
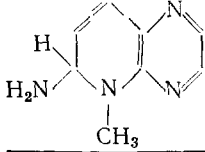
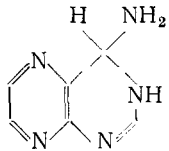
Аддукт	$\delta$ , м. д.		КССВ, Гц	Ссылки
	Протон у тетрагонального атома углерода	Протоны гетерокольца		
	H (6): 5,06	H (2): 8,49; H (4): 6,85; H (5): 5,38	$J_{4,5}=10$ ; $J_{5,6}=4$	[18]
	H (6): 4,57	H (2): 6,94; H (4): 6,27; H (5): 4,91	$J_{4,5}=7$ ; $J_{5,6}=4,5$	[31]
	H (4): 4,63	H (2): 7,07; H (5): 4,32	$J_{2,4}=J_{2,6}=0,5$ ; $J_{2,5}=1,5$ ; $J_{4,5}=3,5$ ; $J_{5,6}=6,5$	[33]
	H (2): 4,26	H (5): 5,43; H (6)*	$J_{5,6}=4,5$	[26]
	H (6): 4,71	H (2): 7,20; H (5): 4,92	$J_{5,6}=4,0$	[26]
	H (2): 5,33	H (4,6): 8,18	$J_{2,4}=J_{2,6}=1,3$	[32]
	H (4): 5,45	H (2): 7,57; H (2): 8,22	—	[32]
	H (4): 3,73	H (3): 6,55; H (5): 4,27; H (6): 6,70	$J_{3,4}=3,5$ ; $J_{3,5}=3,0$ ; $J_{3,6}=0,5$ ; $J_{4,5}=4,5$ ; $J_{5,6}=7,0$	[33]
	H (2): 4,22	H (3): 5,61; H (5): 5,82; H (6): 6,60	$J_{2,3}=3,0$ ; $J_{3,6}=0,5$ ; $J_{5,6}=3,0$	[33]

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

Аддукт	δ, м. д.		КССВ, Гц	Ссылки
	Протон у тетрагонального атома углерода	Протоны гетерокольца		
	H (6):4,33	H (3)*; H (5):5,70	$J_{5,6} = 2,5$	[17]
	H (5):4,16	H (3)*; H (6):5,93	$J_{5,6} = 2,5$	[17]
	H (3):5,35	H (5):6,76; H (6):6,03	$J_{5,6} = 2,5$	[17]
	H (5):4,15	H (3):7,40; H (6):6,65	—	[16]
	H (2):5,33	H (6):7,31	—	[15]
	H (2):4,79	H (3):5,86; H (4)*	$J_{2,3} = 5,5; J_{3,4} = 9,8$	[18]
	H (2):5,40	H (3):5,20; H (4)*	$J_{2,3} = 4,3; J_{3,4} = 9,0$	[21]
	H (4):4,70	H (2)* H (3):4,20	$J_{2,3} = 6,5; J_{3,4} = 4,3$	[21]
	H (4):5,15	H (3):6,37; H (4):5,45	$J_{1,3} = 1,2; J_{3,4} = 7,0$	[18]
	H (4):5,32	H (3)* H (4):4,87	$J_{3,4} = 5,5$	[21]

ТАБЛИЦА 1 (окончание)

Аддукт	δ, м. д.		КССВ, Гц	Ссылки
	Протон у тетрагонального атома углерода	Протоны гетерокольца		
	H (2): 4,97	H (3): 5,38; H (4)*	—	[40]
	H (4): 4,59	H (2)*; H (3): 4,18	—	[40]
	H (2): 5,02	H (3): 5,31; H (4): 6,28	—	[40]
	H (8): 5,13	H (5): 4,52; H (6): 7,01	—	[40]
	H (1): 5,03	H (3): 7,09; H (4): 4,70	—	[41]
	H (1): 5,03	H (3): 7,16; H (4): 4,59	—	[41]
	H (1): 5,13	H (4): 7,55	—	[18]
	H (2): 4,70***	H (3): 7,41	$J_{2,3} = 3,5$	[36]
	H (6): 5,18	H (7): 6,40; H (8): 6,73	$J_{6,7} = 4,5$ ; $J_{7,8} = 10$	[18]
	H (4): 5,52	H (2): 7,64	—	[37]

\* Сигнал этого протона перекрывается мультиплетом ароматических протонов в области 7,0–7,7 м. д;

\*\* Аддукт с амином не описан; \*\*\* В дейтерохлороформе.

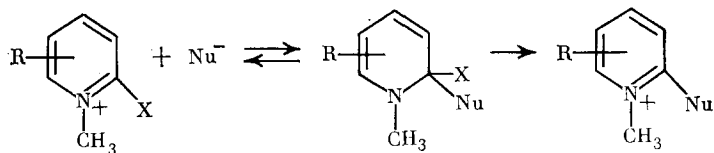
рах ЯМР  $^1\text{H}$   $\sigma$ -аддуктов, можно точно определить реакционный центр, т. е. тот атом углерода, который образует ковалентную связь с нуклеофилом. Поскольку величины КССВ, характерные для присоединения по тому или иному положению азинового цикла, изменяются незначительно при варьировании заместителя у  $sp^3$ -углерода, данные табл. 1 по аминок-аддуктам могут использоваться для анализа состава реакционных смесей азинов с другими нуклеофилами.

В случаях конкурентного присоединения нуклеофила по двум положениям гетерокольца важно, как контролируется реакция в данных условиях — кинетически или термодинамически. Как правило, *o*-положение к гетероатому (т. е. атом углерода C(2)) оказывается более уязвим по отношению к нуклеофильной атаке, в то время как в условиях термодинамического контроля образуются более стабильные  $\sigma$ -аддукты по положению C(4). В качестве примеров полученных за последние годы соединений можно привести образование C(2)- и C(4)-связанных  $\sigma$ -аддуктов в реакциях пиридиниевых [19, 20] и хинолиниевых [22] солей с C-нуклеофилами, а также образование 2- и 4-аминоаддуктов 1,5-нафтиридина [40] и 5-нитропиридина [32] в реакциях с жидким аммиаком (см. табл. 1).

### 3. Химические превращения $\sigma$ -аддуктов

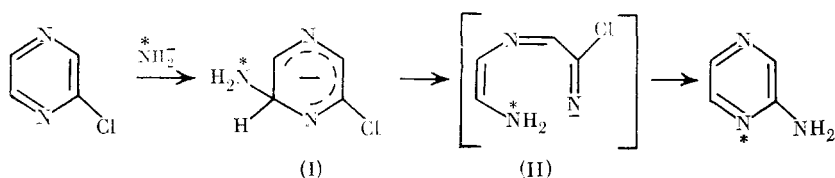
Стабильность  $\sigma$ -аддуктов зависит как от условий их образования, так и от структуры азинов, и колеблется в широких пределах. Различны и пути, которыми может осуществляться их стабилизация.

Одним из таких путей является ароматизация  $\sigma$ -аддуктов за счет отщепления заместителя X, что в совокупности представляет собой ароматическое нуклеофильное замещение ( $S_NAE$ ).



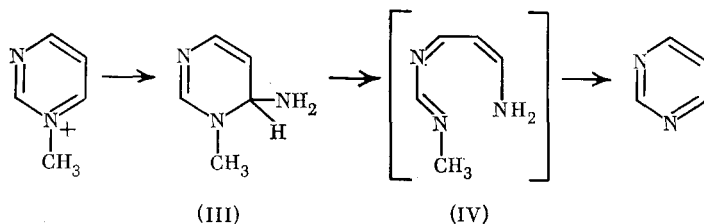
Если X является легко уходящей группировкой, то ароматизация происходит обычно настолько быстро, что  $\sigma$ -аддукты не удается зарегистрировать. Последнее справедливо как в ряду азинов, так и для анионных  $\sigma$ -комплексов полинитроароматических соединений [43—46]. При  $X=\text{H}$  образующиеся  $\sigma$ -аддукты относительно более стабильны, и, как известно, для нуклеофильного замещения водорода требуется окислитель [7, 8]. Знание условий образования  $\sigma$ -аддуктов и выбор подходящего окислителя позволяют успешно осуществлять реакции нуклеофильного замещения водорода в ряду азинов. Ряд недавно вышедших работ по низкотемпературному окислению  $\sigma$ -аддуктов азинов с аммиаком показывает привлекательность и перспективность этого метода прямого аминирования [32, 47, 48].

Другой возможный путь превращений  $\sigma$ -аддуктов азинов связан с раскрытием гетерокольца и с последующим замыканием новой циклической системы; это так называемые реакции рециклизации. Большую роль в изучении реакций рециклизации азинов и других гетероциклических систем сыграли работы голландских химиков, ван дер Пласа и сотрудников [4—6]. Благодаря этим исследованиям было выяснено, что многие внешне простые реакции нуклеофильного замещения в ряду азинов в действительности осуществляются по механизму  $S_N(ANRORC)$  [4—6]. Примером протекания реакции на 100% по механизму  $S_N(ANRORC)$  может служить замещение хлора в 2-хлорпиразине под действием амида калия в жидком аммиаке [49].



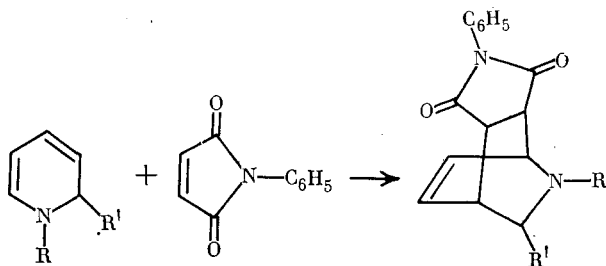
Здесь и далее N\* — азот, обогащенный изотопом  $^{15}\text{N}$ .

Обнаружение деметилирования N-метилпиримидиниевых солей в жидком аммиаке [31] привело к созданию концепции так называемых вырожденных трансформаций гетероциклов [5], т. е. таких реакций, в которых исходная гетероциклическая система вновь восстанавливается в результате рециклизации.



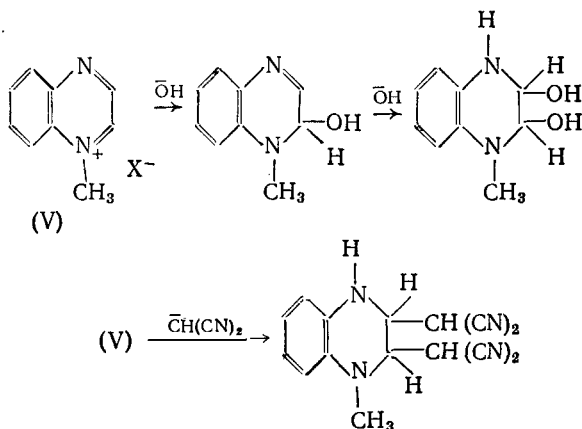
Если образование  $\sigma$ -аддуктов удастся зафиксировать методом ЯМР-спектроскопии, то в большинстве работ по рециклизации азинов [4—6] это рассматривается как стадия, предшествующая раскрытию гетероцикла. Раскрытие цикла в  $\sigma$ -аддуктах (I) и (III), образующихся в этих и подобных реакциях рециклизации, обычно постулируется на основе данных экспериментов с  $^{15}\text{N}$ -изотопными метками. Предполагают [5], что раскрытие цикла дигидропиримидинов (III) протекает скорее всего как термически разрешенная  $[\pi 4_s + \sigma 2_s]$ -электроциклическая реакция, происходящая дисротаторно. Следует подчеркнуть, однако, что прямых доказательств участия нециклических интермедиатов типа (II) и (IV) в указанных трансформациях гетероциклов до сих пор не получено.

Что касается  $\sigma$ -аддуктов азинов, то они давно перестали быть лишь гипотетическими интермедиатами. Все чаще появляются работы, авторам которых знание структуры и условий образования  $\sigma$ -аддуктов позволило использовать их в качестве исходных веществ для дальнейших синтезов. Примеры такого подхода даны в обзоре [50], посвященном достижениям в химии дигидропиридинов. Присоединение нуклеофильных реагентов к пиридинам и пиридиниевым солям рассматривается в этом обзоре как один из способов получения 1,2- и 1,4-дигидропиридинов. Образующиеся  $\sigma$ -аддукты могут быть далее использованы как исходные вещества в  $[4+2]$ - и  $[2+2]$ -циклоприсоединениях, реакциях N-алкилирования, N-ацилирования и в других превращениях [50].



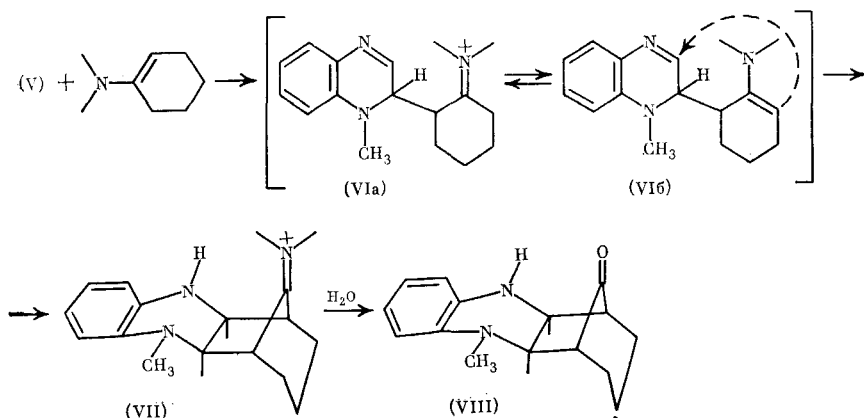
Еще одним направлением превращений  $\sigma$ -аддуктов является вторичное присоединение нуклеофильного реагента с образованием бис-аддуктов. Наличие электроноакцепторных группировок в ароматическом ядре

создает в ряде случаев такую структурную ситуацию, когда оставшаяся двойная связь (или связи)  $\sigma$ -аддукта активирована для вторичной нуклеофильной атаки. Среди азидов склонность к образованию *бис*-аддуктов наиболее присуща соединениям, содержащим пиразиновый цикл: пиразинам [51], хиноксалинам [18, 35, 51, 52] пиридо[2,3-*b*]пиразинам [53—55] и птеридинам [37—39]. Так, хиноксалиниевые соли (V) присоединяют дважды как гетеро- [35], так и карбанионы [52].



*бис*-Аддукты, образующиеся в реакциях пиразинов с гетероатомными нуклеофилами, обычно существуют в растворах в равновесии с моноаддуктами, но регистрируются в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  по характерному поглощению протонов Н(2) и Н(3) в области 3,8—5,4 м. д. и низким значениям вицинальных КССВ (табл. 2). Существенным фактором, повышающим устойчивость *бис*-аддуктов, является наличие конденсированного с тетрагидропиразиновым циклом ароматического или азаароматического ядра. Не случайно, что все представленные в табл. 2 примеры относятся к бициклическим 1,4-диазинам, причем наличие положительного заряда в пиразиновом цикле исходных субстратов не является обязательным условием для образования *бис*-аддуктов (табл. 2). Моноциклические пиразины образуют с гетероатомными нуклеофилами моноаддукты (табл. 1), но более устойчивые продукты присоединения к пиразинам двух остатков С-нуклеофилов получены препаративно [51]. *бис*-Аддукты с С-нуклеофилами получены также в реакциях катионов хиноксалиния [52] и пиридо[2,3-*b*]пиразиния [53—55].

Нетрудно заметить, что реакции диприсоединения к 1,4-диазинам создают предпосылки и для образования циклических аддуктов в том случае, если реагент содержит два нуклеофильных центра. Так, например, енамины циклических кетонов, проявляющие свойства 1,3-*бис*-карбанионных реагентов, образуют с солями хиноксалиния циклические аддукты (VII) и (VIII) [59, 60].

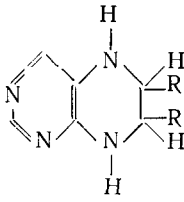




Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  бис-аддуктов пиазинов с гетероатомными нуклеофилами  
( $\delta$  — химические сдвиги сигналов протонов тетрагидропиазинового цикла)

Аддукт	Растворитель	$\delta$ , м. д.	КССВ, Гц	Ссылки
	$\text{NH}_3$ (жидк.)	3,96; 4,07	$J_{2,3} = 2,5$	[18]
<p> <math>\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{H}</math>  <math>\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{R}^2 = \text{H}</math>  <math>\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{бензо-}</math> </p>	$\text{CD}_3\text{OD}$ $\text{CD}_3\text{OD}$ $\text{CD}_3\text{OD}$	4,62 (2H) 4,71 (2H) 4,76 (2H)	— — —	[35] [36] [36]
	$\text{D}_2\text{O}$	5,17; 5,28	$J_{2,3} = 3,0$	[56]
	$\text{D}_2\text{O}$	5,07; 5,15	$J_{2,3} = 3,0$	[56]
	$\text{D}_2\text{O}$	5,27 (2H)	—	[56]
	$\text{D}_2\text{O}$	5,20; 5,35	$J_{6,7} = 3,4$	[57]

ТАБЛИЦА 2 (окончание)

Аддукт	Растворитель	$\delta$ , м. д.	КССВ, Гц	Ссылки
 $R=NH_2$ $R=NHCH_3$	$NH_3$ (жидк.) $DMCO-d_5$	4,14; 4,20 3,83; 3,95	— —	[37] [58]

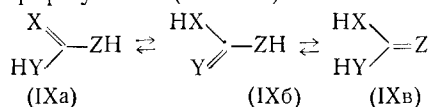
Предполагается, что циклизация протекает ступенчато через стадию образования  $\sigma$ -аддукта (VI). В зависимости от природы реагентов реакции азидов с динуклеофилами могут протекать и по другим механизмам (см. ниже).

Бифункциональные нуклеофилы обычно классифицируют в зависимости от того, какие атомы являются нуклеофильными центрами: C,C-; C,N-; C,O-; N,N- и т. д., а также от их взаимного расположения: 1,2-; 1,3-; 1,4-динуклеофилы. Анализ литературных данных показывает, что наиболее часто используются 1,3-динуклеофилы, поскольку их циклизации с азидами приводят к образованию ненапряженных пяти- и шестичленных циклов.

В настоящем обзоре сделана попытка суммировать данные опубликованных за последние десять лет работ по циклизациям азидов с 1,3-динуклеофильными реагентами, позволяющим аннелировать к азаароматическому ядру различные карбо- и гетероциклические фрагменты; кроме того, рассмотрены циклизации, приводящие к *m*- и *n*-связанным бициклическим аддуктам, а также к продуктам трансформации азидов под действием 1,3-динуклеофилов.

### III. 1,3-БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НУКЛЕОФИЛЫ

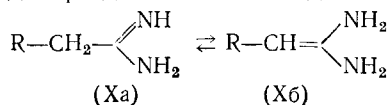
В качестве 1,3-динуклеофильных реагентов в реакциях с азидами использовались кетоны [61, 62] и енамины кетонов [59, 60, 63, 64],  $\beta$ -дикетоны и их производные [65—71], мочевины, тиомочевины и гуанидины [72—74], амидины [75, 76],  $\alpha$ -замещенные ацетамидины [76—79] и иминозфирь [80—82], СН-активные ацетамиды [70, 74, 83] и другие реагенты, описываемые формулами (IXa—в):



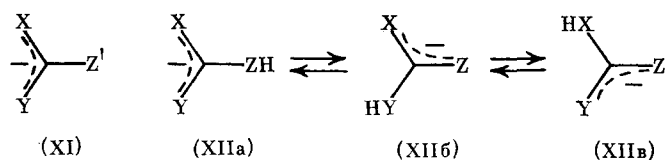
где X, Y и Z — C, N, O или S-замещенные остатки.

#### 1. Таутомерия и амбидентность

Структурная общность рассматриваемых 1,3-динуклеофильных реагентов состоит в наличии двойной связи, сопряженной с гетероатомом с неподеленной электронной парой. Характерной особенностью таких трехцентровых ненасыщенных систем является их способность к прототропной таутомерии. Известны кето-енольная [84], тион-тиольная, имино-енаминная, лактим-лактаминная и другие виды триадной таутомерии [85]. Некоторые виды таутомерных превращений, в частности, существование ацетамидинов (Ха) в форме кетен-N,N-ацеталей (Хб), получили экспериментальное подтверждение совсем недавно [77, 78].

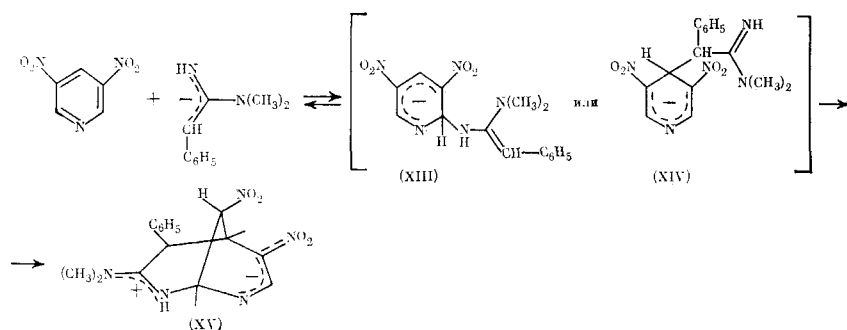


Многие реакции азинов с 1,3-динуклеофилами протекают только в присутствии оснований. Таутомерные системы, существующие только в двух формах, образуют при действии оснований амбидентные анионы (XI); в случае трех таутомерных форм возможно существование таутомерных анионов (XIIa—в).



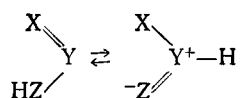
В анионах (XI), (XIIa—в) отрицательный заряд распределен между атомами триады, и каждый из концевых атомов может участвовать в образовании связи с электрофильным реагентом. Классическими представителями 1,3-амбидентных анионов являются, например, еноляты β-дикетонных, образующие продукты как C-, так и O-алкилирования [86, 87].

Таким образом, 1,3-амбидентность нуклеофилов в сочетании с полидентностью азинов допускает образование нескольких типов моноаддуктов, различающихся как по месту присоединения нуклеофила к азинному ядру, так и по тому, какой из концевых атомов 1,3-анионной системы участвует в образовании связи. 1,3-Амбидентные системы способны реагировать также не только по каждому из своих нуклеофильных центров в отдельности, но и одновременно по обоим, что обуславливает возможность образования циклов. Так, реакция 3,5-динитропиридина с N,N-диметил-α-фенилацетамидином приводит к мостиковому циклоаддукту (XV) [88], причем как N-, так и C-аддукты (XIII) и (XIV) могут рассматриваться в качестве вероятных интермедиатов.



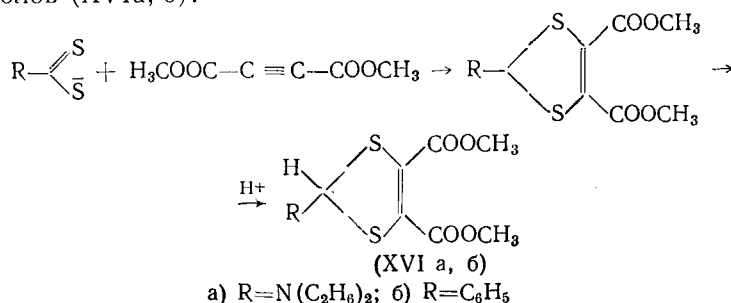
## 2. Реакции анионного и дипольного циклоприсоединения

В литературе [89] высказывалось мнение, что любые трехатомные системы типа  $\bar{Z}-X=Y$  и  $\dot{Z}-X=Y$ , где Z — атом со свободной парой электронов, являются потенциальными 1,3-диполями. В ряде работ [90—94] также показано, что системы вида  $X=Y-ZH$  являются источником 1,3-диполей благодаря прототропной таутомерии:

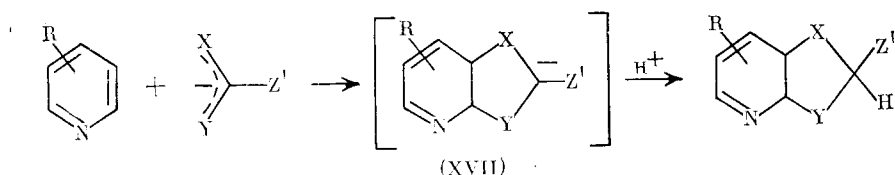


В последние годы появился ряд работ по реакциям циклоприсоединения с участием гетероаллильных анионов [68, 69, 80—82, 95—108]. Так, например, найдено, что анионы дитиокарбаминовой [104], а также дитиокарбаминовой [101] кислот реагируют с типичным дипольрофилом — диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты с образованием

1,3-дитиолов (XVIa, б).

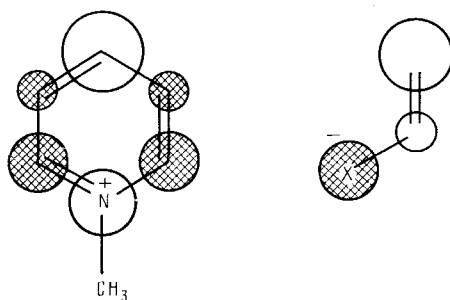


Многие из рассмотренных выше динуклеофильных реагентов отвечают сформулированным в работе [104] принципам построения систем, способных к анионному циклоприсоединению. В свете этих требований вполне реальной представляется нам возможность согласованного анионного циклоприсоединения 1,3-амбидентных анионов к двойной связи азаароматической системы.



Рассмотрим простейший случай — реакцию пиридина (пиридиниевого иона) с 4π-электронной гетероаллильной системой с позиций теории граничных молекулярных орбиталей [109]. Из формы приведенных на

Схематичное изображение нижней свободной молекулярной орбитали (НСМО) пиридиниевого катиона и высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) гетероаллильного аниона [109]. Диаметры окружностей пропорциональны коэффициентам атомных орбиталей, штриховкой показано изменение знака волновых функций



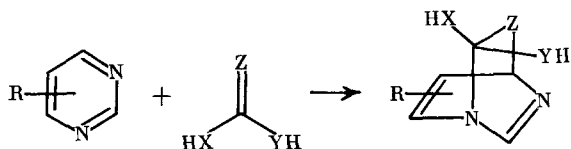
рисунке ВЗМО гетероаллильного аниона и НСМО пиридиниевого катиона видно, что анионное циклоприсоединение по положениям С(2), С(3) пиридинового цикла запрещено из-за фазового несоответствия граничных орбиталей, но возможно по положениям С(3), С(4).

Помимо ограничений, накладываемых теорией граничных МО, протекание реакции по схеме анионного циклоприсоединения требует стабилизации анионного интермедиата (XVII), например за счет протонирования [95]. Кроме того, в ходе реакций анионного циклоприсоединения утрачивается ароматичность азинового цикла и, следовательно, реализация этой схемы возможна лишь для азинов с крайне низкой степенью ароматичности. По-видимому, в силу всех этих причин четких примеров анионного циклоприсоединения с участием азинов до сих пор не найдено.

### 3. Реакции Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями

Ряд 1,3-амбидентных нуклеофилов содержат обогащенную электронами двойную связь и могут рассматриваться как 2π-компоненты в реакциях циклоприсоединения к электронодефицитной азадиеновой системе азинов (реакция Дильса-Альдера с обратными электронными требова-

ниями) [110, 111]. В общем виде такие циклизации описываются следующей схемой.



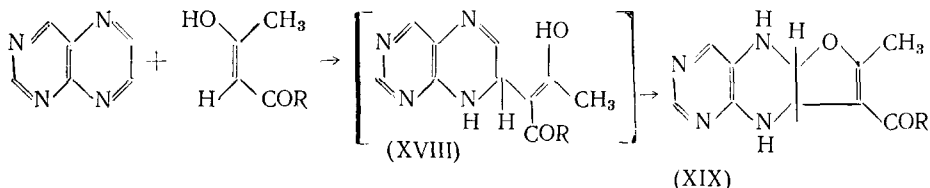
где ХН и YH — электронодонорные группировки. К настоящему времени такие реакции известны для азинов, содержащих по крайней мере две *мета*-расположенных аза-группировки и еще один акцептор: нитропири-мидинов, триазинов и тетразинов.

#### IV. ЦИКЛИЗАЦИИ АЗИНОВ С 1,3-ДИНУКЛЕОФИЛАМИ

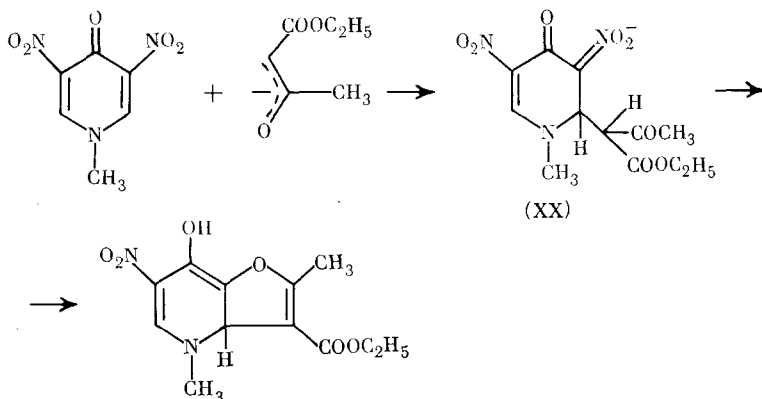
Реакции азинов с 1,3-динуклеофилами могут в общем случае привести к бициклическим системам с *о*-, *м*- или *п*-связанным азациклом. Несмотря на ряд общих черт и общность реагентов, способных вызывать все три типа циклизаций, механизмы образования *о*-, *м*- и *п*-связанных циклоаддуктов различны и заслуживают поэтому отдельного рассмотрения.

##### 1. *орто*-Циклизации

Одним из первых примеров *о*-циклизаций азинов с 1,3-динуклеофилами является реакция птеридина с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями [71]. Авторы [71] предполагают ступенчатый механизм циклизации, включающий промежуточное образование моноаддукта (XVIII). Следует отметить, что строение циклоаддуктов (XIX) строго не доказано и не исключено наличие обратной региоориентации фуранового цикла.

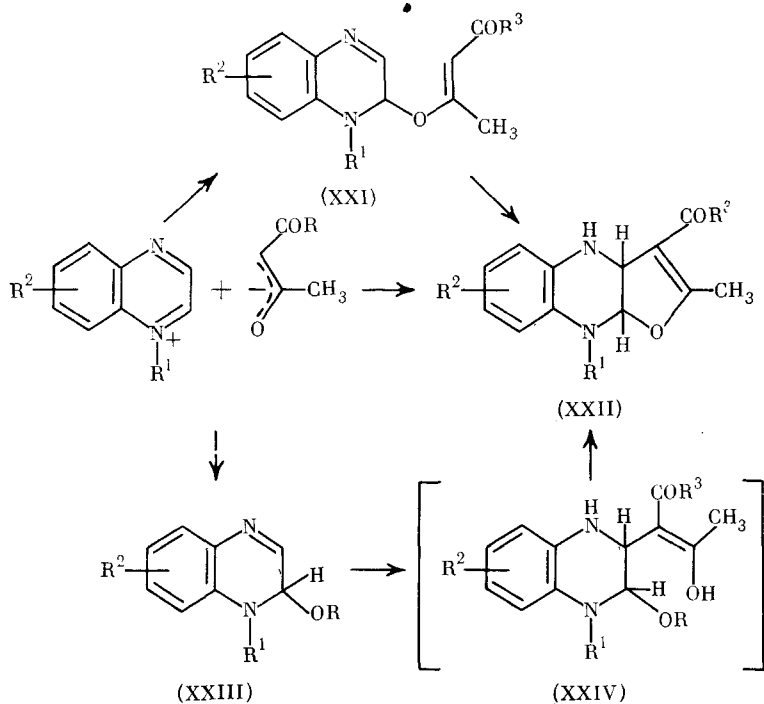


Подобный механизм с первоначальным образованием аддуктов Михаэля (XX) предлагался и для реакций 3,5-динитропиридо-на-4 [112], N-окиси 3-бром-4-нитропиридина [113], а также 2,3,5,6-тетрахлорпира-зина [114] с анионами  $\beta$ -дикарбонильных соединений, в которых фура-новый цикл аннелируется за счет последовательного нуклеофильного замещения атомов галогена или нитрогруппы<sup>2</sup>.



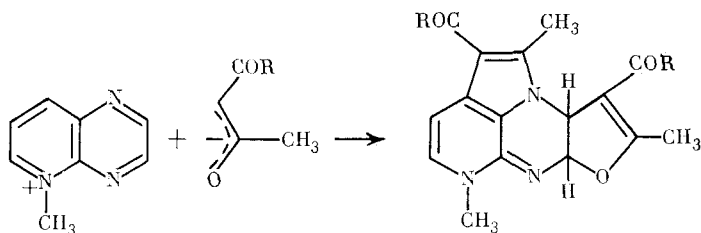
<sup>2</sup> Циклизации азинов с 1,3-динуклеофилами, осуществляемые за счет замещения легко уходящих группировок, равно как и циклизации с участием боковых заместителей, имеют свою специфику и в данном обзоре не рассматриваются.

Обсуждаемые в работах [71, 112—114] механизмы неприемлемы для внешне сходной циклизации хиноксалиниевых солей с енолями β-дикарбонильных соединений, в которых происходит также аннелирование фуранового цикла, однако наиболее электрофильный в хиноксалиниевых солях атом С(2) связывается в ходе реакции с енолятным кислородом. Обратная ориентация фуранового цикла предполагает либо первоначальное образование С—О-связи (зарядовый контроль) при ступенчатом протекании реакции через σ-аддукт (XXI), либо согласованное образование связей С—О и С—С по механизму анионного циклоприсоединения [67—69]. Если реакции проводятся в спиртовой среде при катализе основаниями, нельзя исключить также механизм, при котором первоначально образуется лиатный комплекс (XXIII). Далее возможно либо вытеснение группы OR в σ-аддукте (XXIII) енолят-анионом, ведущее к образованию соединения (XXI), либо С-присоединение енолята в положение 3. Комплекс (XXIII) регистрируется в ЯМР <sup>1</sup>H спектрах, и его превращение в циклоаддукт (XXII) подтверждено экспериментально [36].



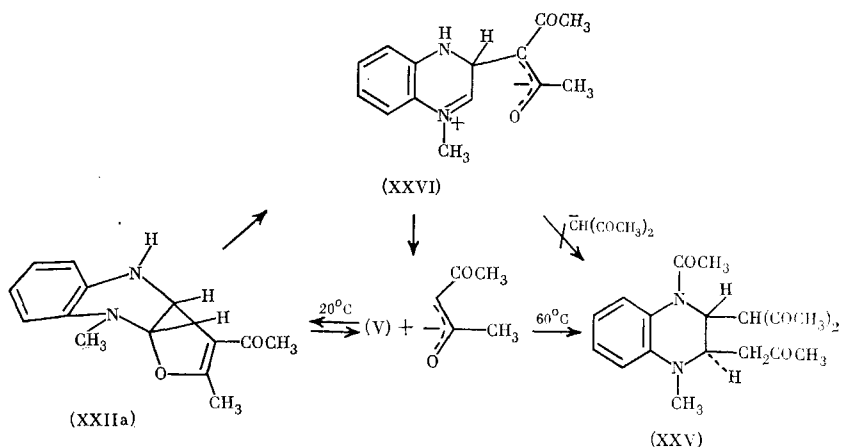
Методами ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа показано, что в условиях кинетического контроля реакция является высоко регио- и стереоселективной и приводит исключительно к циклоаддуктам (XXII) с *эндо*-конфигурацией и *цис*-ориентацией узловых атомов водорода [68]. Замещенные в бензольном кольце хиноксалиниевые соли, включая бензо[*g*]- и бензо[*f*]аннелированные катионы, образуют с енолями циклоаддукты (XII) аналогичного строения [69].

Более сложно реагирует с енолями катион пиридо[2,3-*b*]пиразиния [69]. Помимо аннелирования фуранового цикла к незаряженному (как и в птеридинах [71]) пиразиновому циклу здесь происходит С-присоединение второго остатка дикетона в *n*-положение пиридиниевого иона с последующей внутримолекулярной циклизацией в пиррольный цикл [69].

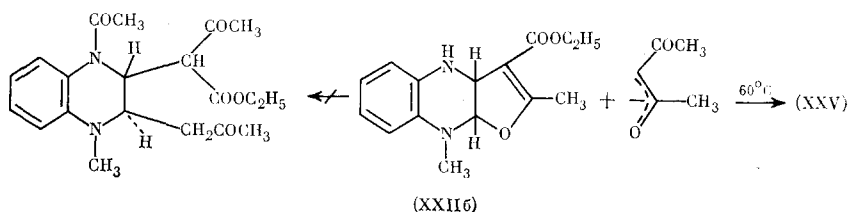


Общим и принципиальным для рассмотренных выше о-циклизаций является вопрос о том, как они протекают — ступенчато или согласованно, как перicyклические реакции. Известно [115—118], что *цис*-принцип является одним из главных критериев перicyклических реакций. Регио- и стереоспецифичность циклизаций  $\beta$ -дикетонов с 1,4-диазаароматическими солями, а также их протекание в соответствии с *цис*-принципом являются, казалось бы, аргументами в пользу анионного  $[3^- + 2]$ -циклоприсоединения. Выше, однако, отмечалось, что анионное циклоприсоединение по положениям С(2), С(3) пиридиниевого иона запрещено из-за фазового несоответствия граничных орбиталей. Поскольку трудно ожидать качественного изменения свойств НСМО при переходе от пиридиниевого катина к пиразиниевому (хиноксалиниевому) из-за их топологической близости, вопрос о механизме рассматриваемых циклизаций остается открытым и требует как более глубокого квантовохимического анализа, так и дополнительных экспериментальных данных.

Дальнейшим аргументом в пользу согласованного механизма циклизации енолятов с хиноксалиниевыми солями могут служить экспериментальные данные о согласованности обратной реакции циклораспада [119]. Показано, что фууро[2,3-*b*]хиноксалин (XXIIa) образуется лишь в условиях кинетического контроля при температурах ниже 20° С, но при 60° С реакция N-метилхиноксалиния с ацетилацетонатом приводит к продукту диприсоединения (XXV) с *транс*-ориентацией атомов водорода, расположенных при С(2) и С(3) тетрагидропиразинового цикла [119].



Соединение (XXV) образуется также, если к раствору циклоаддукта (XXIIa) в этаноле, нагретому до 60° С, добавить второй моль ацетилацетоната. Ступенчатый механизм этого превращения через интермедиат (XXVI) по схеме (XXIIa)  $\rightarrow$  (XXVI)  $\rightarrow$  (XXV) опровергается экспериментом, в котором ацетилацетонат добавляли при 60° С к раствору циклоаддукта (XXIIb) с этоксикарбонильной группой в фурановом цикле, что привело к диаддукту (XXV), не содержащему сложноэфирной группы [119].



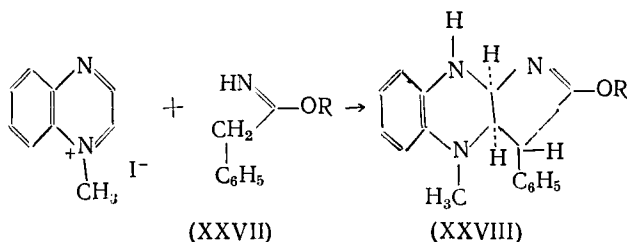
Результат этого эксперимента указывает на обратимость циклизации катина (V) с енолятами, а также на то, что разрыв обеих  $\sigma$ -связей (С—О и С—С) в процессе диссоциации циклоаддукта (XXIIa) до исход-

ных веществ происходит, скорее всего, согласованно. Катализируемые основанием циклореверсии тетрагидрофуранов [120], обсуждаемые в [118] как согласованные реакции, являются довольно близкой аналогией.

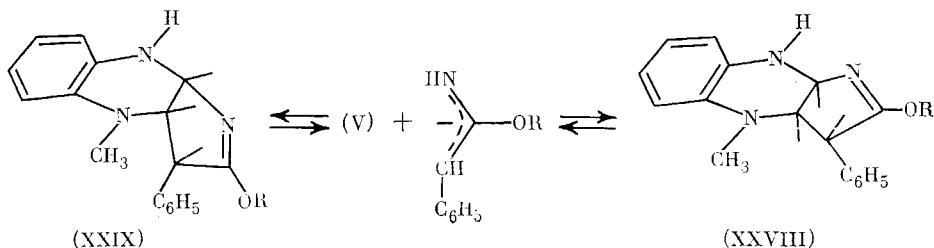
Однако нельзя полностью исключить ступенчатый механизм диссоциации циклоаддукта (XXIIa) по схеме (XXIIa) → (XXVI) → (V) + дикетон. Отсутствие реакции (XXVI) → (XXV), как это следует из эксперимента по превращению (XXVI) в (XXV), может объясняться слишком малым временем жизни интермедиата (XXVI) и значительно более быстрой его диссоциацией по сравнению со скоростью присоединения второго остатка дикетона.

Следует отметить, что процессы циклизации пиразинов с β-кетоенолятами, независимо от механизма, заслуживают внимания как метод синтеза фуро[2,3-*b*]пиразинов.

Аннелирование к пиразинам пиррольного цикла достигается в реакциях с N,C-динуклеофильными реагентами, такими как α-замещенные ацетиминоэфиры (XXVII) [80—82], ацетамиды и амиды β-кетокислот [121].



В условиях термодинамического контроля взаимодействие солей хиноксалиния с иминоэфирами протекает регио- и стереоселективно и приводит к циклоаддуктам (XXVIII), имеющим *экзо*-структуру [81]. При катализе основанием скорость циклизации возрастает, и в реакционной массе с помощью ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии фиксируются два типа стереоизомерных циклоаддуктов (XXVIII) и (XXIX), которые также выделены препаративно в виде кристаллов [80].



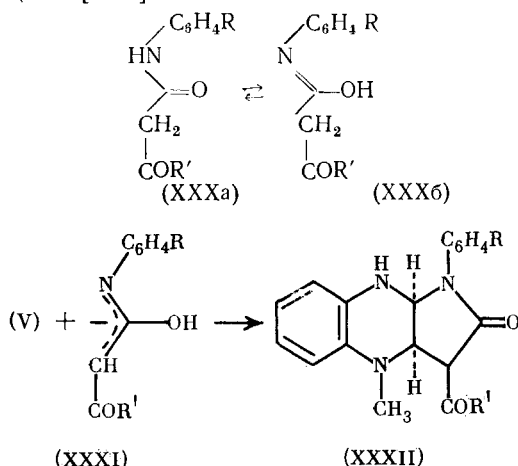
Химическим путем, а также методом спектроскопии показано, что образование *эндо*-аддуктов (XXIX) происходит с большей скоростью в начальный период, однако в условиях реакции *эндо*-аддукты (XXIX) необратимо перегруппировываются в более устойчивые *экзо*-изомеры (XXVIII). Установлено, что перегруппировка протекает через стадию циклоэлиминирования, т. е. путем распада *эндо*-изомеров до исходных веществ [80].

Указанные особенности циклизации солей хиноксалиния с иминоэфирами в основных чертах повторяют закономерности реакций циклоприсоединения [115—118] и, в частности, реакций анионного циклоприсоединения [95, 97]. Поэтому представлялось вполне оправданным рассматривать эти реакции как анионное [3<sup>-</sup>+2]-циклоприсоединение гетероаллильных анионов к сопряженной C=C-связи пиразинового цикла [80].

Анилиды β-кетокислот (XXX) в потенциально таутомерной форме (XXXb) являются, по существу, аналогами иминоэфиров. Они также

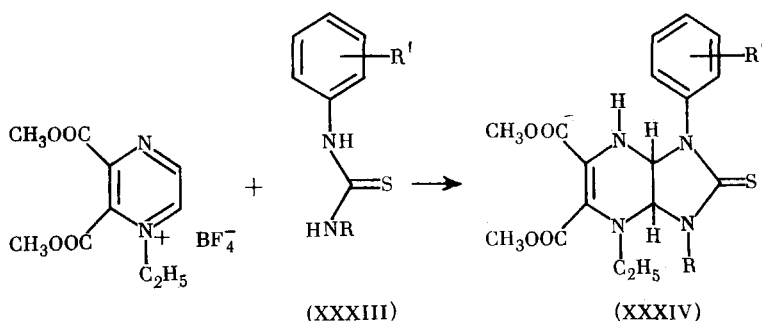


образуют с солями хиноксалиния (V) циклоаддукты (XXXII), содержащие пиррольный цикл [121].

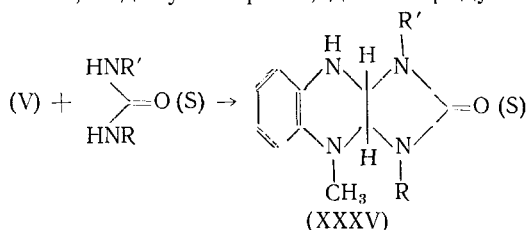


Следует отметить высокую регио- и стереоселективность циклизации. Несмотря на то, что в реакции участвует мезомерный анион (XXXI), сколько-нибудь заметных количеств фуру[2,3-б]хиноксалинов или других циклоаддуктов не образуется [121].

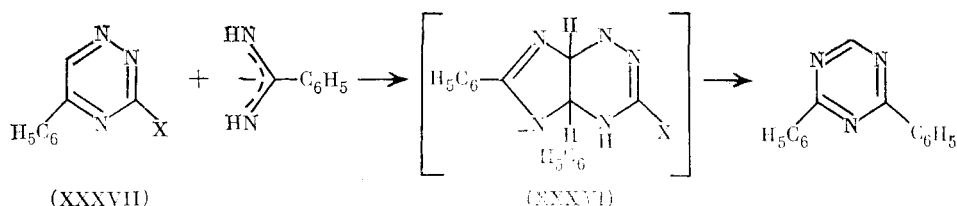
В реакциях пирозиниевых солей с моно- и N,N'-диарилзамещенными тиомочевинами (XXXIII) происходит аннелирование имидазольного цикла, ведущее к производным имидазо[4,5-б]пиразина (XXXIV) [122].



Мочевины и тиомочевины в реакциях с солями хиноксалиния (V) также выступают как N,N'-динуклеофилы, давая продукты (XXXV) [122].



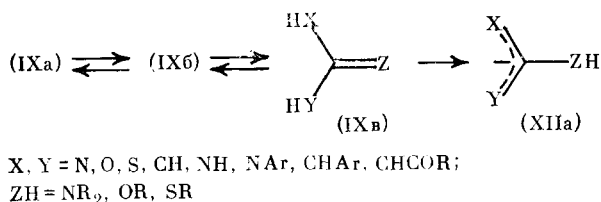
Бициклические аддукты (XXXVI) с аннелированным имидазольным циклом рассматривались также как наиболее вероятные интермедиаты в довольно сложной по механизму трансформации 1,2,4-триазинов (XXXVII) в 2,4-дифенил-1,3,5-триазин [123].



Вновь отметим, что наличие в триазилах (XXXVII) пиразинового фрагмента является структурно благоприятной ситуацией для *о*-циклизаций.

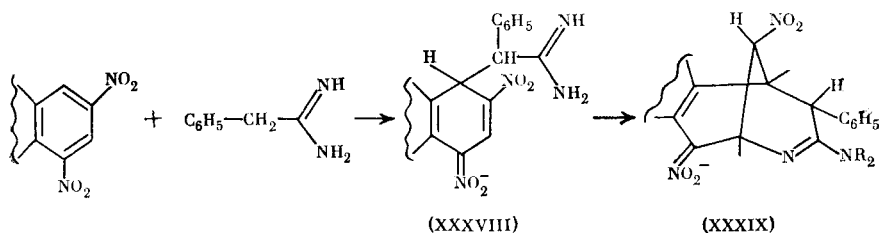
Особенность спектров ЯМР  $^1\text{H}$  всех рассмотренных выше циклических аддуктов пиразининовых и хиноксалининовых солей с 1,3-динуклеофилами — довольно высокие значения вицинальных КССВ между протонами при узловых атомах углерода ( $^3J = 7\text{—}10$  Гц), которые указывают на *цис*-сочленение пятичленных гетероциклов с пиразиновым кольцом [68, 69, 80, 81, 121, 122]<sup>3</sup>. Как уже отмечено выше, для нециклических *бис*-аддуктов пиразинов и хиноксалинов характерны другие значения вицинальных констант  $^3J_{2,3} = 2,5\text{—}3,5$  Гц (табл. 2), соответствующие *транс*-ориентации протонов тетрагидропиразинового цикла.

Если попытаться сформулировать эмпирические принципы выбора 1,3-динуклеофильных реагентов (IX), способных к *о*-циклизации, то при различных сочетаниях гетероатомов X и Y их общей чертой остается, с одной стороны, наличие заместителей, стабилизирующих образующийся 1,3-амбидентный анион (XIIa) (часто это фенил- или кетогруппа), и, с другой стороны, наличие у центрального атома триады донорных группировок типа  $\text{NR}_2$ , OR, SR или метильной группы, активирующих эти системы по отношению к взаимодействию с электронодефицитными азидами.



## 2. *мета*-Циклизации

Особенности *м*-циклизаций с 1,3-динуклеофильными реагентами были впервые четко сформулированы Штраусом в серии работ по изучению реакций полинитроароматических соединений с енаминами,  $\alpha$ -фенил-ацетамидинами и уретанами [124—130].

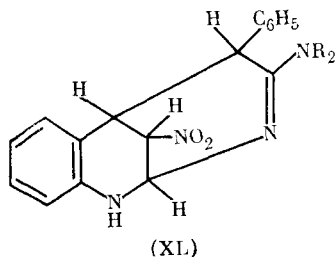


Циклизации такого типа, получившие название реакций *мета*-бриджинга [124], сразу привлекли внимание как прямой и удобный путь к синтезу сложных полициклических структур. В частности, Штраус [126] продемонстрировал применимость этих реакций к прямому синтезу бензоморфанов — потенциальных антагонистов наркотиков.

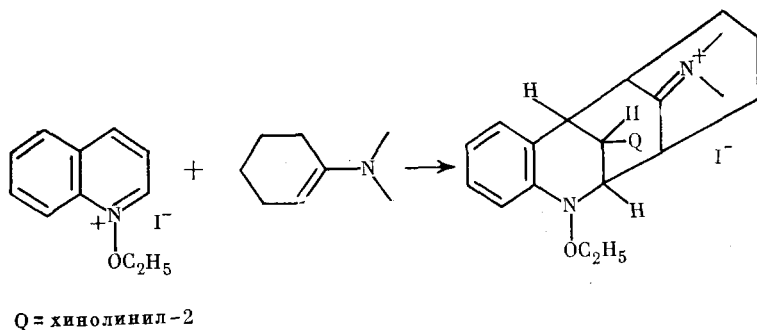
Предполагают [124], что *м*-циклизации протекают двухстадийно через промежуточное образование анионных  $\sigma$ -комплексов (XXXVIII), которые удается зафиксировать не только спектрально, но и в ряде случаев выделить в изолированном виде, а затем осуществить вторую стадию реакции — циклизацию  $\sigma$ -комплексов (XXXVIII) в *м*-связанные циклоаддукты (XXXIX) [130].

<sup>3</sup> Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  тетрагидрохиноксалинов, конденсированных с пятичленными гетероциклами, подробно обсуждены в работе: Charushin V. N., Chernyshov A. I., Sorokin N. N., Chupakhin O. N. Org. Magnet. Resonance, 1984, in press.

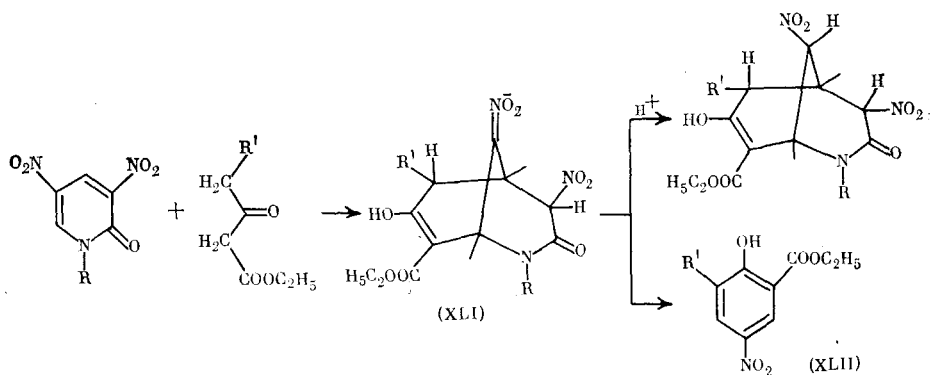
Реакции *m*-бриджинга были в дальнейшем распространены на аза-аналоги полинитроароматических соединений, такие как 3,5-динитропиридин и 3-нитрохинолин [88].



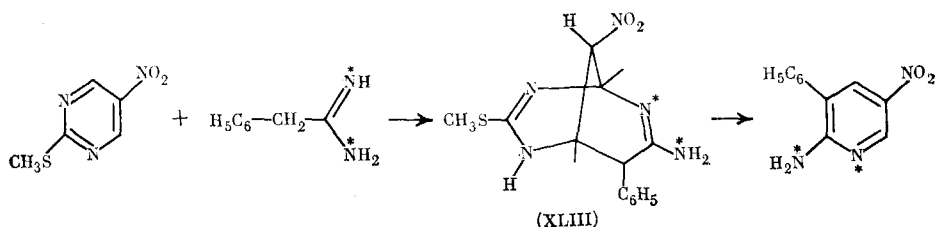
Образование циклоаддуктов (XV) и (XL) зафиксировано методом ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии, однако их не удается изолировать [88]. Причиной этого является меньшая стабильность *m*-связанных аддуктов азинов с 1,3-динуклеофилами в сравнении с их нитроаналогами или с *o*-аннелированными азинами. Кроме того, *m*-аддукты подвержены различным химическим превращениям. Так, *m*-циклизация солей N-этоксихинолиния с енаминами сопровождается присоединением второй молекулы исходного катиона [63, 64].



Но наиболее распространенными для *m*-циклоаддуктов являются, по-видимому, их трансформации в другие гетероциклические системы. Натриевые соли β-кетоефиров, например, вызывают трансформации 3,5-динитропиридинов в нитрофенолы (XLII) через стадию промежуточного образования бициклоаддуктов (XLI), которые могут быть также изолированы при подкислении среды [66].

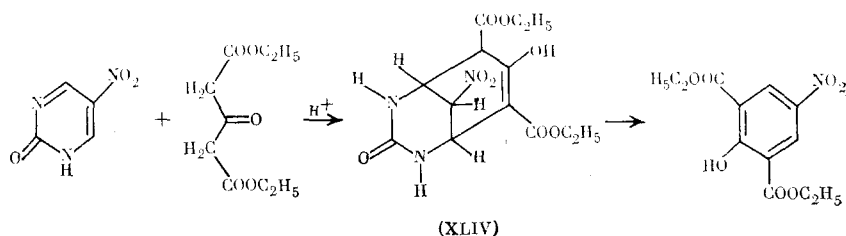


Образование *m*-связанных аддуктов предполагалось также в трансформациях 5-нитропиримидинов под действием карбанионов кетонных реагентов [62], а также ацетиамидинов [76]; однако экспериментальные данные, подтверждающие возможность этого механизма трансформации, получены совсем недавно [78].

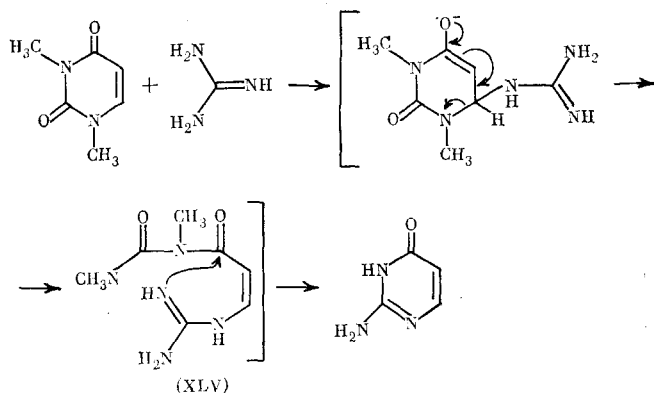


Образование *m*-циклоаддукта (XLIII) в реакции 2-метилтио-5-нитропириимидина с  $\alpha$ -фенилацетамидином зафиксировано методом ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии, а его участие в перегруппировке не противоречит данным эксперимента с  $^{15}\text{N}$ -меченным амидином [78].

Об участии мостиковых *m*-связанных циклоаддуктов (XLIV) в трансформациях 5-нитропириимидин-2(Н)-она в нитрофенолы под действием кетонных реагентов сообщили недавно авторы работы [61].



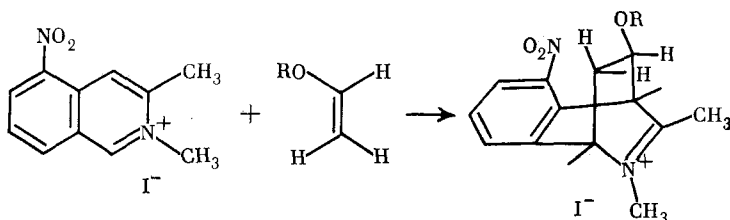
Отметим, что ранее в большинстве своих работ по сходным трансформациям урацилов под действием 1,3-амбидентных нуклеофилов американские и японские химики склонялись к механизму *ANRORC*, включающему нециклический интермедиат типа (XLV) [70, 72—74].



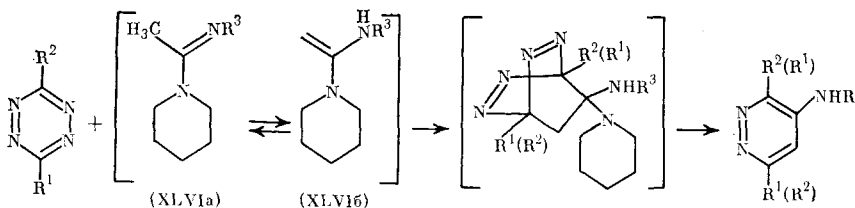
Вопрос о механизме трансформаций пириимидинов под действием 1,3-динуклеофильных реагентов остается пока открытым, хотя работы последних лет показывают, что образование мостиковых бициклических интермедиатов в таких реакциях весьма реально [61, 66, 78]. Если мостиковые циклоаддукты удастся все же в ряде случаев зафиксировать [61, 66, 78], то трудности, связанные с регистрацией  $\sigma$ -аддуктов азидов с 1,3-динуклеофилами и тем более нециклических интермедиатов, очевидны.  $\sigma$ -Аддукты, образующиеся при моноприсоединении 1,3-динуклеофила к азинам с *мета*-расположением электрофильных атомов углерода, являются весьма нестабильными, ибо термодинамически благоприятны их дальнейшие превращения: либо раскрытие кольца с быстрой рециклизацией, либо *m*-циклизации с последующим распадом мостикового циклоаддукта, ведущие к продуктам трансформации.

### 3. пара-Циклизации

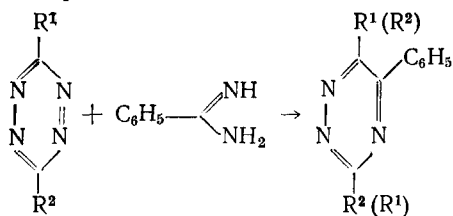
Наиболее распространенным методом построения бициклических систем с мостиком, связывающим *n*-положения исходного азинового цикла, являются реакции Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями, в которых 4π-электронный фрагмент азиновой системы выполняет функции диена, а в качестве диенофилов используются разнообразные непереломные соединения, содержащие обогащенную электронами двойную связь [110, 111]. В соответствии с предсказаниями теории граничных орбиталей, циклизации такого типа становятся энергетически благоприятными лишь при накоплении в молекуле азина нескольких аза- или других электроноакцепторных группировок или при наличии катионного центра, которые понижают в достаточной степени энергии низших свободных МО [110, 111, 118, 109]. Крайне склонными к образованию [4+2]-циклоаддуктов являются поэтому производные 1,2,4-триамина и 1,2,4,5-тетрамина [111, 131], а также катионы изохинолина и акридинизина, легко вступающие в реакции катионного [4<sup>+</sup>+2]-циклоприсоединения [132—142].



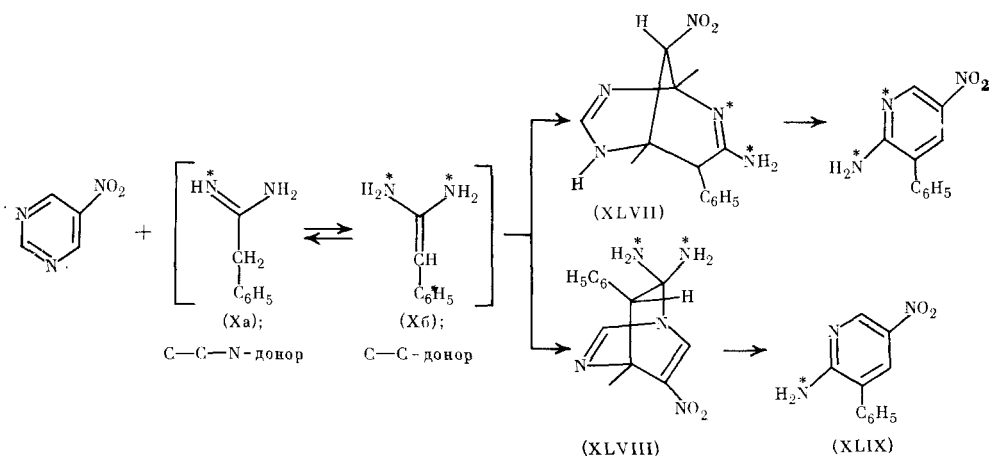
Многие 1,3-амбидентные нуклеофилы содержат обогащенную электронами двойную связь, способную к участию в реакциях циклоприсоединения с азидами. Хотя при этом уже нет смысла говорить о проявлении нуклеофилами амбидентных свойств, эти реакции все же следует рассматривать как еще одну возможность участия 1,3-амбидентных систем в реакциях с азинами. Это тем более справедливо, что направление ряда циклизаций определяется таутомерными превращениями, характерными именно для 1,3-амбидентных систем и невозможными в случае изолированных двойных связей. Так, ацетамидины (XLVI) вступают в реакцию циклоприсоединения к тетраминам в форме ендиаминов (XLVIb), причем отмечается, что участие ацетамидинов как C=C-диенофилов является первым экспериментально обнаруженным проявлением ацетамидин-ендиаминовой таутомерии [77].



В отсутствие N,C-прототропной таутомерии, реализующейся только при наличии активной α-метиленовой группы, амидины способны вступать в циклизации с тетраминами как C=N-диенофилы [143].

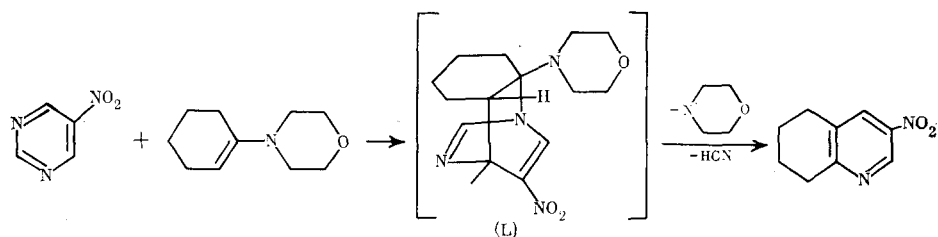


В некоторых случаях амидины способны проявлять в реакциях с азидами как свойства 1,3-динуклеофильных реагентов, так и функции обращенных диенофилов. С помощью  $^{15}\text{N}$ -изотопных меток было показано, что трансформации 5-нитропиримидинов под действием  $\alpha$ -фенилацетамидинов протекают по нескольким механизмам, включающим образование как мостиковых *m*-связанных интермедиатов (XLVII), так и *n*-связанных циклоаддуктов (XLVIII) [78].

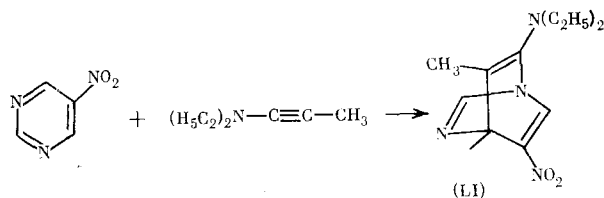


В последнем случае в циклизации участвует обогащенная электронами С=С-связь ендиамина (Xб), являющегося, таким образом, донором С—С-фрагмента в конечный продукт трансформации — пиримидин (XLIX), не содержащий  $^{15}\text{N}$ -изотопной метки в кольце [78].

Трансформации пиримидинов, основанные на реакциях Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями, получили дальнейшее подтверждение и развитие в работе [79], в которой исследованы трансформации 5-нитропиримидина под действием кетен-О,О- и N,N-ацеталей, енаминов и инаминов.

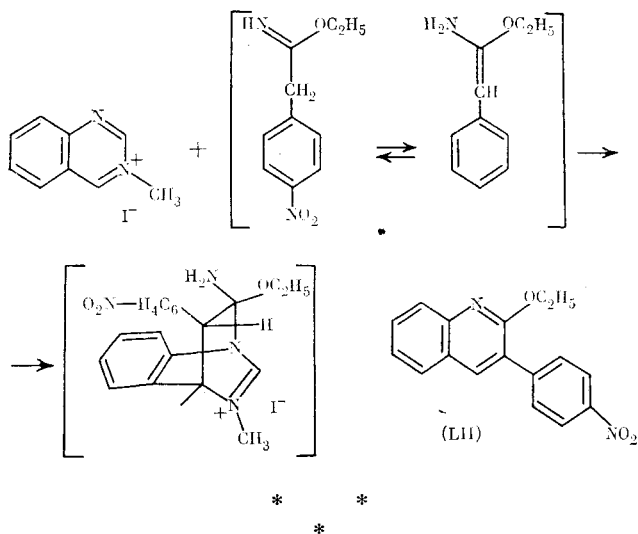


Предполагаемые интермедиаты этих трансформаций — [4+2]-циклоаддукты типа (L) являются нестабильными; в случае *N,N*-диэтиламинопропина, напротив, образуется стабильный циклоаддукт (LI) за счет присоединения по 1,4-положениям пиримидинового цикла, зарегистрированный методом ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии [79].

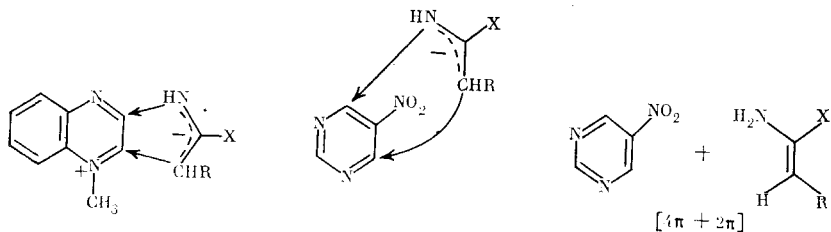


Следует отметить, что если образование [4+2]-циклоаддуктов с *n*-связанным 1,2,4-триазиновым или 1,2,4,5-тетразиновым циклом в качестве интермедиатов их трансформаций в другие азиновые системы счи-

тается уже общепризнанным [111, 131], то в работах [78, 79] впервые сделан вывод о том, что в трансформациях, идущих через [4+2]-циклоаддукты, могут участвовать и системы с двумя гетероатомами. Этот результат позволяет дать более разумное объяснение и описанной ранее трансформации хиназолиниевых солей в хинолины (LII) под действием этил-*p*-нитрофенилацетимидата [82], не прибегая к интермедиатам с открытой цепью и к обычно постулируемым в таких случаях схемам *ANRORC*, как это и рассмотрено в работе [82].

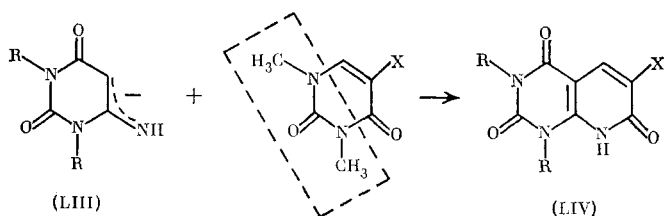


Таким образом, реакции азинов с 1,3-амбидентными нуклеофилами весьма разнообразны и протекают в различных направлениях, определяемых природой реагентов, структурными и электронными факторами, а также условиями реакций. Рассмотренные выше примеры показывают, что в реакциях с такими, например, C,N-амбидентными нуклеофилами, как ацетамидины (ацетимидаты), возможно образование всех трех типов циклоаддуктов: *орто*-, *мета*- и *пара*-, причем последние два типа аддуктов нестабильны и ведут к образованию продуктов трансформации.

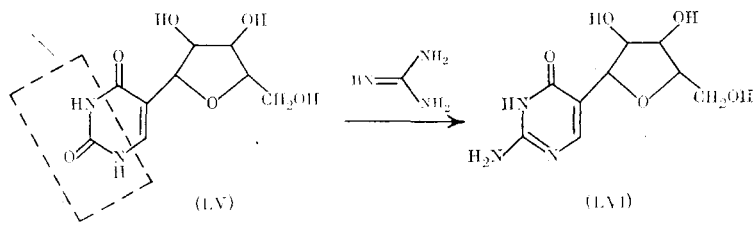


Данные работы [82] по изучению реакционной способности четырех изомерных бензодиазиниевых катионов: хиноксалиния, циннолиния, фталазиния и хиназолиния по отношению к *p*-нитрофенилацетимидату указывают скорее на специфический характер *о*-, *м*- и *п*-циклизаций, нежели на их общие черты.

Знание закономерностей реакций азинов с 1,3-амбидентными нуклеофилами и особенностей их протекания в структурно различных рядах азинов позволяет планировать новые синтезы азиновых систем и аннелированных гетероциклов на их основе. Примеры такого целенаправленного использования циклических 1,3-амбидентных нуклеофилов (LIII) в синтезах пиридо[2,3-*d*]пиримидинов (LIV) описаны в работах [144, 145]. В приведенном на схеме примере N-C-N-фрагмент 1,3-диметилаурацила замещается C-C-N-группировкой 1,3-динуклеофила [144].



Яркий пример практического использования трансформаций азинов под действием 1,3-динуклеофилов дан в работе [72], в которой для модификации пиримидиновых нуклеозидов используются вырожденные трансформации пиримидинового ядра. Так, псевдоуридин (LV) может быть превращен под действием гуанидина в псевдоизоцитидин (LVI), обладающий антилейкемическим действием [72].



Дальнейшие исследования реакций циклизации и трансформации азинов под действием 1,3-динуклеофилов позволят разработать новые доступные методы синтеза практически полезных соединений.

Во время подготовки рукописи к печати был опубликован еще ряд работ по циклизациям и трансформациям азинов под действием 1,3-бифункциональных нуклеофилов [146—152]. Среди них следует отметить оригинальный одностадийный метод синтеза известного противоопухолевого препарата 5-фторурацила, основанный на трансформации 1,3-диметил-1,3,5-триазин-2,4-диона под действием фторацетамида [147]. Метод, несомненно, заслуживает внимания, поскольку трансформации такого типа могут найти применение и для синтеза других фторированных гетероциклических соединений. Отметим также обзор [150] по реакциям Дильса-Альдера азидадиенов, содержащий много примеров участия электронодефицитных азинов в циклизациях по *m*-положениям азинового цикла.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Shepherd R. G., Fedrick J. L. In: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, v. 4/Ed. by A. R. Katritzky. New York — London: Acad. Press, 1965, p. 145.
2. Illuminati G. In: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, v. 3/Ed. by A. R. Katritzky. New York — London: Acad. Press, 1964, p. 285.
3. Miller J. In: *Aromatic Nucleophilic Substitution*. Amsterdam: Elsevier, 1968, p. 234.
4. van der Plas H. C. *Ring Transformations of Heterocycles*, v. 1, 2, New York — London: Acad. Press, 1973.
5. Ван дер Плас Х. *Химия гетероцикл. соед.*, 1978, с. 867.
6. van der Plas H. C. *Acc. Chem. Res.*, 1978, p. 462.
7. Чупахин О. Н., Постовский И. Я. *Успехи химии*, 1976, т. 45, с. 908.
8. Чупахин О. Н. *Изв. СО АН СССР*, 1980, № 2, вып. 1, с. 46.
9. Хамана М. *Химия гетероцикл. соед.*, 1973, с. 1155.
10. Мамаев В. П., Загуляева О. А., Шейн С. М. Там же, 1973, с. 723.
11. Шейн С. М. *ЖВХО им. Д. И. Менделеева*, 1976, т. 21, с. 256.
12. Джоуль Дж., Смит Г. *Основы химии гетероциклических соединений*. М.: Мир, 1975.
13. Bunting J. W. *Heterocycles*, 1980, v. 14, p. 2015.
14. Popp F. D. *Ibid.*, 1980, v. 14, p. 1033.
15. Simig Gy., van der Plas H. C. *Rec. trav. chim.*, 1976, v. 95, p. 125.
16. Rykowski A., van der Plas H. C. *Ibid.*, 1978, v. 97, p. 273.
17. Breuker J. *The Chichibabin Amination of Diazines*. Diss. Wageningen, 1982.
18. Zoltewicz J. A., Oestreich T. M., O'Halloran J. K., Helmick L. S. *J. Org. Chem.*, 1973, v. 38, p. 1949.
19. Damji S. W. H., Fyfe C. A. *Ibid.*, 1979, v. 44, p. 1757.



20. Damji S. W. H., Fyfe C. A., Smith D., Sharom F. J. Ibid., 1979, v. 44, p. 1761.
21. Zoltewicz J. A., Helmick L. S., Oestreich T. M., King R. W., Kandetzky P. E. Ibid., 1973, v. 38, p. 1947.
22. Сидоров Е. О., Матерн А. И., Чупахин О. Н. Ж. орг. химии, 1981, т. 17, с. 418.
23. Чарушин В. Н., Чупахин О. Н., Сидоров Е. О., Бейлис Ю. И., Терентьева И. А. Там же, 1978, т. 14, с. 140.
24. Чупахин О. Н., Чарушин В. Н., Сидоров Е. О., Русинов Г. Л. Там же, 1979, т. 15, с. 206.
25. Biffin M. E. C., Miller J., Moritz A. G., Paul D. B. Austral. J. Chem., 1969, v. 22, p. 2561.
26. Breuker J., van der Plas H. C. J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 4677.
27. Geerts J. P., Rasmussen C. A. H., van der Plas H. C., van Veldhuizen A. Rec. trav. chim., 1975, v. 94, p. 95.
28. Geerts J. P., van der Plas H. C., van Veldhuizen A. Org. Magnet Resonance, 1975, v. 7, p. 86.
29. Черкасов В. М., Ременников Г. Я., Романенко Е. А. Химия гетероцикл. соед., 1978, с. 1389.
30. Черкасов В. М., Ременников Г. Я., Кисиленко А. А., Романенко Е. А. Там же, 1980, с. 239.
31. Oostveen E. A., van der Plas H. C., Jongejan H. Rec. trav. chim., 1974, v. 93, p. 114.
32. van der Plas H. C., Charushin V. N., van Veldhuizen A. J. Org. Chem., 1983, v. 48, p. 1354.
33. Zoltewicz J. A., Helmick L. S. J. Amer. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 682.
34. Lont P. J., van der Plas H. C., van Veldhuizen A. Rec. trav. chim., 1973, v. 92, p. 708.
35. Bunting J. W., Meathrel M. G. Canad. J. Chem., 1972, v. 50, p. 919.
36. Понизовский М. Г. Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. Свердловск: УПИ им. С. М. Кирова, 1983.
37. Nagel A., van der Plas H. C., van Veldhuizen A. Rec. trav. chim., 1975, v. 94, p. 95.
38. Geerts J. P., Nagel A., van der Plas H. C. Org. Magnet. Resonance, 1976, v. 8, p. 607.
39. Evans B. E. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1974, p. 357.
40. van den Haak H. J. W., van der Plas H. C., van Veldhuizen A. J. Org. Chem., 1981, v. 46, p. 2134.
41. van den Haak H. J. W., van der Plas H. C., van Veldhuizen A. J. Heterocyclic Chem., 1981, v. 18, p. 1349.
42. Counotte-Potman A. D., van der Plas H. C., van Veldhuizen A. J. Org. Chem., 1981, v. 46, p. 2138, 3805.
43. Штраус М. В. кн.: Методы и достижения в физико-органической химии. М.: Мир, 1973, с. 422.
44. Strauss M. J. Acc. Chem. Res., 1974, v. 7, p. 181.
45. Terrier F. Chem. Rev., 1982, v. 82, p. 77.
46. Гитис С. С., Каминский А. Я. Успехи химии, 1978, т. 47, с. 1970.
47. Counotte-Potman A. D., van der Plas H. C. J. Heterocyclic Chem., 1981, v. 18, p. 123.
48. Hara H., van der Plas H. C. Ibid., 1982, v. 19, p. 1285.
49. Lont P. J., van der Plas H. C., Verbeek A. J. Rec. trav. chim. 1972, v. 91, p. 949.
50. Stout D. M., Meyers A. I. Chem. Rev., 1982, v. 82, p. 223.
51. Шейнкман А. К., Лопатинская Х. Я., Клюев Н. А., Торосян Т. К. Химия гетероцикл. соед., 1980, с. 234.
52. Чарушин В. Н., Чупахин О. Н., Петрова Г. М., Сидоров Е. О., Клюев Н. А., Егорова Л. Г. Там же, 1981, с. 255.
53. Чарушин В. Н., Чупахин О. Н., Постовский И. Я. Там же, 1976, с. 1146.
54. Чупахин О. Н., Чарушин В. Н., Постовский И. Я., Клюев Н. А., Истратов Э. Н. Ж. орг. химии, 1978, т. 14, с. 431.
55. Bouille D., Quequiner G., Pastour P. Compt. rend., 1971, v. 273, p. 1529.
56. Batterham T. J. J. Chem. Soc. C, 1966, p. 999.
57. Albert A., Batterham T. J., McCormack J. J. J. Chem. Soc., B, 1966, p. 1105.
58. Albert A., Ohta K. J. Chem. Soc., C, 1971, p. 2357.
59. Чарушин В. Н., Постовский И. Я., Чупахин О. Н. Докл. АН СССР, 1979, т. 246, с. 351.
60. Чупахин О. Н., Чарушин В. Н., Шнуров Ю. В. Ж. орг. химии, 1980, т. 16, с. 1064.
61. Fox J. J., Su T. L., Stempel L. M., Watanabe K. A. J. Org. Chem. 1982, v. 47, p. 1081.
62. Barczynski P., van der Plas H. C. Rec. trav. chim., 1978, v. 9, p. 256.
63. Hamana M., Noda H., Narimatsu K., Ueda I. Chem. Pharm. Bull., 1975, v. 23, p. 2918.
64. Noda H., Narimatsu K., Hamana M., Ueda I. Heterocycles, 1975, v. 3, p. 1127.
65. Oostveen E. A., van der Plas H. C. Rec. trav. chim., 1974, v. 93, p. 233.
66. Matsumura E., Ariga M., Tohda Y. Tetrahedron Letters, 1979, p. 1393.
67. Charushin V. N., Churakhin O. N., Rezvukhin A. I. Heterocycles, 1981, v. 16, p. 195.
68. Чупахин О. Н., Чарушин В. Н., Клюев Н. А., Резвухин А. И., Семион В. А. Химия гетероцикл. соед., 1981, с. 1392.
69. Чарушин В. Н., Понизовский М. Г., Чупахин О. Н., Резвухин А. И., Петрова Г. М., Ефремов Ю. А. Там же, 1981, с. 1543.
70. Hirota K., Kitade Y., Senda S. Tetrahedron Letters, 1981, p. 2409.
71. Albert A., Mizuno H. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973, p. 1615.
72. Hirota K., Watanabe K. A., Fox J. J. J. Heterocyclic Chem., 1977, v. 14, p. 537.
73. Hirota K., Watanabe K. A., Fox J. J. J. Org. Chem., 1978, v. 43, p. 1193.
74. Chung W. K., Chu C. K., Watanabe K. A., Fox J. J. Ibid., 1979, v. 44, p. 3982.
75. Oostveen E. A., van der Plas H. C., Jongejan H. Rec. trav. chim., 1976, v. 95, p. 209.

76. *Barczynski P., van der Plas H. C. J. Org. Chem.*, 1982, v. 47, p. 1077.
77. *Figeys H. P., Mathy A., Dralants A. Synth. Commun.*, 1981, v. 11, p. 655.
78. *Charushin V. N., van der Plas H. C. J. Org. Chem.*, 1983, v. 48, p. 2667.
79. *Charushin V. N., van der Plas H. C. Tetrahedron Letters*, 1982, p. 3965.
80. *Чупахин О. Н., Чарушин В. Н., Наумова Л. М., Резвухин А. И.* Докл. АН СССР, 1981, т. 261, с. 384.
81. *Чупахин О. Н., Чарушин В. Н., Наумова Л. М.* Химия гетероцикл. соед., 1981, с. 843.
82. *Чупахин О. Н., Чарушин В. Н., Наумова Л. М., Резвухин А. И., Ключев Н. А.* Там же, 1981, с. 1549.
83. *Hirota K., Kitade Y., Senda S., Halat M. J., Watanabe K. A., Fox J. J. J. Amer. Chem. Soc.*, 1979, v. 101, p. 4423.
84. *Нейланд О. Я., Страдынь Я. П., Силиньш Э. А. и др.* Строение и таутомерные превращения β-дикарбонильных соединений. Рига: Зинатне, 1977.
85. *Сланина З.* Теоретические аспекты явления изомерии в химии. М.: Мир, 1984.
86. *Куриц А. Л., Сакембаева С. М., Белецкая И. П., Реутов О. А.* Ж. орг. химии, 1974, т. 10, с. 1572.
87. *Куриц А. Л., Сакембаева С. М., Белецкая И. П., Реутов О. А.* Там же, 1973, т. 9, с. 1553.
88. *Bard R. R., Strauss M. J., Topolosky S. A. J. Org. Chem.*, 1977, v. 42, p. 2589.
89. *В. Н. Чистоклетов, Петров А. А.* Ж. общ. химии, 1972, т. 42, с. 1865.
90. *Grigg R., Kemp J. Tetrahedron Letters*, 1980, v. 21, p. 2461.
91. *Grigg R., Kemp J., Thompson N. Ibid.*, 1978, p. 2827.
92. *Grigg R., Kemp J., Sheldrick G., Trotter J. Chem. Commun.*, 1978, p. 109.
93. *Grigg R., Kemp J. Tetrahedron Letters*, 1978, p. 2823.
94. *Grigg R., Jordan M., Malone J. F. Ibid.*, 1979, p. 3877.
95. *Kauffmann T.* Angew. Chem. Int. Ed., 1974, v. 13, p. 627.
96. *Kauffmann T., Ahlers H., Hamisen A., Schultz H., Tilhard H., Vahrenhorst A.* Angew. Chem., 1977, B. 89, S. 107.
97. *Kauffmann T., Haersaat K., Koppelman E.* Chem. Ber., 1977, B. 110, S. 638.
98. *Vo-Quang L., Vo-Quang Y. Tetrahedron Letters*, 1978, p. 4679.
99. *Vo-Quang L., Vo-Quang Y. Ibid.*, 1980, p. 939.
100. *Бунина Н. А., Петров М. Л., Петров А. А.* Ж. орг. химии, 1979, т. 15, с. 2306.
101. *Дрозд В. Н., Попова О. А.* Там же, 1980, т. 16, с. 2616.
102. *Петров М. Л., Чистоклетов В. Н., Петров А. А.* Там же, 1976, т. 12, с. 2035.
103. *Петров М. Л., Комаров П. Я., Ионин Б. И.* Там же, 1981, т. 17, с. 2032.
104. *Петров М. Л., Бобылев А. А., Петров А. А.* Там же, 1981, т. 17, с. 1772.
105. *Бобылев В. А., Петров М. Л., Петров А. А.* Там же, 1981, т. 17, с. 1392.
106. *Петров М. Л., Бобылев В. А., Петров А. А.* Там же, 1981, т. 17, с. 1788.
107. *Kamata K., Terashima M.* Heterocycles, 1980, v. 14, p. 205.
108. *Sinbandhit S., Hamelin J.* Chem. Commun., 1977, p. 768.
109. *Fleming I.* Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions. New York—London—Sydney—Toronto: Intersci., 1976.
110. *Sustmann R.* Pure Appl. Chem., 1974, v. 40, p. 569.
111. *Sauer J., Sustmann R.* Angew. Chem., 1980, B. 92, S. 773.
112. *Matsumura E., Ariga M., Tonda Y.* Bull. Chem. Soc. Japan, 1980, v. 53, p. 2891.
113. *Matsumura E., Ariga M. Ibid.*, 1973, v. 46, p. 3144.
114. *Tong Y. C., Kerlinger H. O. J. Heterocyclic Chem.*, 1983, v. 20, p. 365.
115. *Джилкрист Т., Стопп Р.* Органические реакции и орбитальная симметрия. М.: Мир, 1976, с. 25.
116. *Gill G. B., Willis M. R.* Pericyclic Reactions. London: Chapman and Hall, 1974.
117. *Тартаковский В. А., Членов И. Е.* ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 1977, № 3, с. 252.
118. *Marchand A. Pl., Lehr R. E.* Pericyclic Reactions, v. 1, 2. New York—San Francisco—London: Acad. Press, 1977.
119. *Понизовский М. Г., Чупахин О. Н., Чарушин В. Н., Александров Г. Г.* Химия гетероцикл. соед., 1982, с. 1410.
120. *Leisinger R. L., Pollart D. F. J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, v. 78, p. 6079.
121. *Чарушин В. Н., Наумова Л. М., Измайлова Г. Г., Чупахин О. Н.* Химия гетероцикл. соед., 1983, с. 1120.
122. *Чарушин В. Н., Баклыков В. Г., Чупахин О. Н., Верещагина Н. Н., Наумова Л. М., Сорокин Н. Н.* Там же, 1983, с. 1684.
123. *Rykowski A., van der Plas H. C. J. Org. Chem.*, 1980, v. 45, p. 881.
124. *Strauss M. J. Acc. Chem. Res.*, 1974, v. 7, p. 181.
125. *Strauss M. J., Jensen T. C., Schran H., O'Conner K. J. Org. Chem.*, 1970, v. 35, p. 383.
126. *Bard R. R., Strauss M. J. J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, v. 97, p. 3789.
127. *Palmer D. C., Strauss M. J. Chem. Rev.*, 1977, v. 77, p. 1.
128. *Strauss M. J., Palmer D. C., Bard R. R. J. Org. Chem.*, 1978, v. 43, p. 2041.
129. *De Croix B., Strauss M. J., Fusco A. D., Palmer D. C. Ibid.*, 1979, v. 44, p. 1700.
130. *Strauss M. J., Terrier F. Tetrahedron Letters*, 1979, p. 313.
131. *Ковалев Е. Г., Постовский И. Я., Русинов Г. Л., Шегал И. Л.* Химия гетероцикл. соед., 1981, с. 1462.
132. *Schmidt R. R.* Angew. Chem. Int. Ed., 1973, v. 12, p. 212.
133. *Bradsher C. K.* In: Advances in Heterocyclic Chemistry, v. 14/Ed. by A. R. Katritzky. New York—London: Acad. Press, 1974; p. 289.
134. *Bradsher C. K., Day F. H. Tetrahedron Letters*, 1971, p. 409.

135. Bradsher C. K., Day F. H., McPhail A. T., Pui-Suen Wong. Chem. Commun., 1973, p. 156.
136. Day F. H., Bradsher C. K., Teh-Kuei Chen. J. Org. Chem., 1975, v. 40, p. 1195.
137. Teh-Kuei Chen, Bradsher C. K. Ibid., 1979, v. 44, p. 4680.
138. Bradsher C. K., Day F. H. J. Heterocyclic Chem., 1974, v. 11, p. 23.
139. Bradsher C. K., Stone J. A. J. Org. Chem., 1969, v. 34, p. 1700.
140. Westerman J., Bradsher C. K. Ibid., 1979, v. 44, p. 727.
141. Зеленин К. Н., Бежан И. П. Химия гетероцикл. соед., 1972, с. 579.
142. Bradsher C. K., Day F. H. J. Heterocyclic Chem., 1973, v. 10, p. 1031.
143. Figeys H. P., Mathy A. Tetrahedron Letters, 1981, p. 1393.
144. Hirota K., Kitade Y., Senda S. Heterocycles, 1980, v. 14, p. 407.
145. Hirota K., Kitade Y., Senda S., Halat M. J., Watanabe K. A., Fox J. J. J. Org. Chem., 1981, v. 46, p. 846.
146. Su T. L., Watanabe K. A., Fox J. J. Tetrahedron, 1982, v. 38, p. 1405.
147. Chung W. K., Chung J. H., Watanabe K. A. J. Heterocyclic Chem., 1983, v. 20, p. 457.
148. Charushin V. N., van der Plas H. C. Rec. trav. chim., 1983, v. 102, p. 373.
149. Matsumura E., Tohda Y., Ariga M. Bull. Chem. Soc. Japan, 1982, v. 55, p. 2174.
150. Boger D. L. Tetrahedron, 1983, v. 39, p. 2869.
151. Чарушин В. Н., Баклыков В. Г., Чупахин О. Н., Петрова Г. М., Сидоров Е. О. Химия гетероцикл. соед., 1984, с. 680.
152. Баклыков В. Г., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н., Дрозд В. Н. Там же, 1984, с. 686.

Уральский политехнический институт  
имени С. М. Кирова, Свердловск